

Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung von C_{18} -, C_{19} - und C_{21} -Steroiden im Urin bei Frauen mit Carcinoma corporis uteri vor und nach der Totalexstirpation

Inaugural-Dissertation

vorgelegt von
Bodo Volkhard Röcke
aus Berlin

Marburg/Lahn 1967

Aus dem Hormonlaboratorium (Leiter: Dr. W. NOCKE)
der Universitäts-Frauenklinik in Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. R. E L E R T)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
AUSSCHIEDUNG VON C_{18} -, C_{19} - UND C_{21} -
STEROIDEN IM URIN BEI FRAUEN MIT
CARCINOMA CORPORIS UTERI VOR UND
NACH DER TOTALEXSTIRPATION

EIN BEITRAG ZUR ENDOKRINOLOGIE DER POSTMENOPAUSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
PHILIPPS-Universität Marburg/Lahn



vorgelegt von

Bodo Volkhard RÜCKE
aus
Berlin

Marburg/Lahn 1967



Angenommen von der Medizinischen
Fakultät der Universität Marburg
am 1. 12. 1967

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.med. R. SIEGERT

Referent: Prof. Dr. med. R. BUCHHOLZ

Correferent: Prof.Dr. rer. nat. F. ZILLIKEN

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Allgemeiner Teil	1
I. Einleitung und Problemstellung	1
II. Literaturübersicht	3
B. Experimenteller Teil	11
I. Versuchspersonen und Versuchsanordnung	11
II. Grundlagen und Beschreibung der benutz-	
ten Methoden	14
1. C ₁₈ -Steroide	14
a) Bestimmung von Oestron, Oestradiol-	
17B und Oestriol nach BROWN,	
BULBROOK & GREENWOOD	15
b) Bestimmung von Oestron nach BROWN	
& BLAIR	16
2. C ₁₉ -Steroide	17
a) Bestimmung von Total-17-Ketosteroid-	
den nach NORIMBERSKI, STUBBS & WEST	18
b) Chromatographische Bestimmung von	
17-Ketosteroid-Fraktionen nach	
KELLIE & WADE	18
3. C ₂₁ -Steroide	19
a) Bestimmung von Total-17-Hydroxy-	
corticosteroiden nach APPLEBY,	
GIBSON, NORIMBERSKI & STUBBS	19
b) Bestimmung von Pregnan-3 α ,20 α -diol	
nach KLOPPER, MICHIE & BROWN	20
III. Ergebnisse	21
IV. Diskussion	26
V. Zusammenfassung	31
VI. Literaturverzeichnis	33
VII. Abbildungen	46
VIII. Tabellen	57
C. Lebenslauf des Verfassers	V
D. Dankvermerk	VI

A. Allgemeiner Teil

I. Einleitung und Problemstellung.

Die Entstehung bösartiger Zellproliferationen ist nach der heute vorherrschenden Auffassung das Produkt einer Vielzahl auf den Organismus einwirkender Faktoren. Bei vorhandener Disposition sollen diese durch Potenzierung ihrer Wirkungen die Entstehung einer neuen Gewebsqualität begünstigen, deren auffälligstes Merkmal unkoordiniertes, infiltrierendes Wachstum ist. Es sind zahlreiche solcher Faktoren bekannt, die im Tierexperiment bei genügend langer oder massiver Einwirkung zur Entstehung eines Krebses führen können, oder von denen man auf Grund statistischer Untersuchungen mit mehr oder weniger grosser Wahrscheinlichkeit annehmen kann, dass sie für die Entstehung bestimmter maligner Tumoren beim Menschen verantwortlich oder mitverantwortlich sind (Übersicht: vgl. BAUER, 1963). Dabei unterscheidet man Carcinogene, d.h. Faktoren, die als direkt krebserzeugend angesehen werden und Syncarcinogene (vgl. BAUER, 1949), d.h. bedingende Faktoren, die, ohne selbst carcinogen zu sein, unter bestimmten Voraussetzungen die Krebsentstehung begünstigen können.

Zu den Substanzen, die als Syncarcinogene angesehen werden, gehören verschiedene Steroidhormone. Besonders die Oestrogene sollen unter bestimmten Bedingungen die Entstehung von Mamma- und Endometriums carcinomen begünstigen können. Diese Auffassung geht z.T. auf tierexperimentelle Untersuchungen, z.T. auf klinische und experimentelle Beobachtungen beim Menschen zurück.

Oestrogene üben auf die Epithelien der weiblichen Reproduktionsorgane, insbesondere auf Vagina, Cervix, Endometrium, Tubenschleimhaut und Brustdrüsen, einen starken proliferativen Reiz aus. Werden sie über lange Zeit in hohen Dosen verabreicht, so sollen sie nicht nur bei gewissen Stämmen von Laboratoriumsnagetieren, sondern auch beim Menschen

Epithelmetaplasien erzeugen können. Tierexperimentelle Untersuchungen haben das Bestehen gewisser Beziehungen zwischen Mammacarcinom und oestrogenen Wirkstoffen gezeigt (vgl. LACASSAGNE, 1950; KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT & FRIEDRICH-FREKSA, 1949; NATHANSON, 1947a,b; SHIMKIN, 1945). LACASSAGNE (1939) hat als einer der ersten die Frage einer cancerogenen Wirkung der Oestrogene aufgeworfen, nachdem er durch monatelange Oestroninjektionen in unphysiologisch hohen Dosen bei männlichen Mäusen Adenocarcinome der Brustdrüsen erzeugen konnte. KAUFMANN & STEINKAMM (1936, 1938), KAUFMANN et al. (1949), sowie BUTENANDT (1950) u.v.a. (z.B. DODDS, 1944; GARDNER, 1947; NATHANSON, 1947b) stellten demgegenüber jedoch fest, dass man allenfalls von einer bedingt krebserzeugenden organotropen Eigenschaft der Oestrogene sprechen kann. LOEB (1919) und DRUCKREY (1936) haben gezeigt, dass die Entwicklung bestimmter Carcinome durch Kastration gehemmt wird. Das Wachstum des menschlichen Mammacarcinoms wird nach PEARSON, LI, MACLEAN, LIPSETT & WEST (1955) in etwa der Hälfte der Fälle durch Oestrogene beschleunigt.

Auch für die Entstehung des menschlichen Endometriumcarcinoms werden ähnliche Zusammenhänge zu einer langdauernden Stimulierung durch Oestrogene vermutet, auf die in der folgenden Literaturübersicht noch näher eingegangen werden soll. Eine vollständige Diskussion der zahlreichen Mitteilungen über eine evtl. Syncarcinogenese der Oestrogene ist an dieser Stelle nicht beabsichtigt (Übers. vgl. GARDNER, 1947; NATHANSON, 1947a,b; BAUER, 1963; DICZFALUSY & LAURITZEN, 1961). Es sei lediglich abschliessend festgestellt, dass die Erzeugung eines Carcinoms durch Oestrogene beim Menschen bisher noch nie einwandfrei bewiesen worden ist.

Vorliegende Untersuchungen wurden unternommen um festzustellen, ob bei Frauen mit Corpuscarcinomen gegenüber gesunden Frauen in der Menopause Abweichungen in der Hormonproduktion der Ovarien und der Nebennierenrinde nachweisbar sind. Wir benutzten dazu Steroidbestimmungen im Urin. Der ovarielle

Anteil der im Urin ausgeschiedenen Steroide wurde durch Vergleich der vor und nach der Totalexstirpation gefundenen Werte ermittelt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen der Steroidausscheidung vor und nach der Operation wurde mit Hilfe des t-Testes von STUDENT geprüft. Mit Hilfe der nach der Entfernung der Ovarien verbleibenden Restausscheidung von Steroiden waren gewisse Rückschlüsse auf die extraovarielle, d.h. also adrenale Steroidproduktion der Pat. möglich.

II. Literaturübersicht.

Bei der gesunden, regelrecht menstruierenden Frau zeigt die Produktion der hypophysären Gonadotropine und der prinzipiellen Ovarialhormone, gemessen an der Ausscheidung dieser Hormone bzw. ihrer Metaboliten im Urin, eine typische, zyklusabhängige Fluktuation. Das typische Ausscheidungsbild dieser Hormone während des Zyklus ist in seinen Grundzügen schon seit längerer Zeit bekannt. Genauere Kenntnisse darüber konnten jedoch erst durch die in den letzten 10 Jahren mit modernen Bestimmungsmethoden vorgenommenen Untersuchungen gewonnen werden.

Die im Ovar bei Eireifung, Eisprung, Corpus-luteum-Bildung und Menstruation ablaufenden Vorgänge sowie die damit eng korrelierte ovarielle Sekretion von Oestrogenen und Gestagenen werden durch die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens auf humoralem Wege zentral gesteuert. Aus menschlichen Hypophysen lassen sich wenigstens zwei verschiedene, mit biologischen Methoden voneinander differenzierbare gonadotrope Hormone gewinnen: das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das interstitialzellstimulierende Hormon (ICSH). Die Identität dieser beiden hypophysären Gonadotropine mit den im Urin ausgeschiedenen Gonadotropinen ist bisher unbewiesen; jedoch besteht Grund zu der Annahme, dass auch im Urin des Menschen zwei verschiedene gonadotrope Aktivitäten ausgeschieden werden, deren biologische Wirkungen mit denen von menschlichem hypophysärem FSH und ICSH identisch sind (vgl. FUKUSHIMA,

STEVENS, GANTT & VORYS, 1964). Da die im Blut und im Urin vorkommenden Mengen von Gonadotropinen, Oestrogenen und Gestagenen bzw. ihrer Stoffwechselprodukte eine definierte, quantitative Beziehung zu den von Hypophyse und Ovar sezernierten Mengen dieser Hormone aufweisen, ermöglicht ihre quantitative Bestimmung im Blut und im Urin Rückschlüsse auf die sekretorische Aktivität von Hypophyse und Ovar. Wegen der methodischen Schwierigkeiten, die mit Bestimmungen von hypophysären Gonadotropinen und ovariellen Steroiden im Blut verbunden sind, wurden die bisher vorliegenden Kenntnisse über die Endokrinologie des menstruellen Zyklus in erster Linie durch Bestimmungen im Urin gewonnen.

Die ersten zuverlässigen Untersuchungen über die Gonadotropinausscheidung während des menstruellen Zyklus wurden von BUCHHOLZ (1956) mitgeteilt. Der Autor untersuchte ein Urinkollektiv von 17 gesunden, geschlechtsreifen Frauen mit regelmässigen, 28-tägigen Zyklen und fand sowohl für die sogenannte "Gesamtgonadotropin"-Aktivität (bestimmt mit der Maus-Uterus-Methode nach LEVIN & TYNDALE, 1937), als auch für die ICSH-Aktivität (bestimmt durch die Gewichtszunahme des ventralen Prostatalappens bei hypophysektomierten Ratten nach GREEP, VAN DYKE & CHOW, 1942) ein statistisch gesichertes Ausscheidungsmaximum in Zyklusmitte um den Ovulationszeitpunkt. Die Ausscheidungskurven von ICSH und "Gesamtgonadotropinen" waren während des gesamten Zyklus praktisch identisch; signifikante Unterschiede des Ausscheidungsverlaufes liessen sich an keinem Zyklustag nachweisen. Diese Befunde wurden inzwischen mehrfach bestätigt (vgl. MACARTHUR, WORCESTER & INGERSOLL, 1958; FUKUSHIMA et al., 1964; TAYMOR, 1961) und können heute als gesichert gelten. Als Ursache für den innerhalb der Fehlerbreite identischen Verlauf der Ausscheidungskurven von ICSH und "Gesamtgonadotropinen" vermutete BUCHHOLZ (1956), dass die Gewichtszunahme des Maus-Uterus in erster Linie von der ICSH-Aktivität der

Extrakte abhängig ist, die Maus-Uterus-Methode also mehr oder weniger eine ICSH-Bestimmung darstellt. Diese Vermutung wurde inzwischen mit Hilfe von hochgereinigten hypophysären ICSH-Präparaten bestätigt.

Über den Verlauf der FSH-Ausscheidung während des Zyklus wurden dagegen widersprüchliche Befunde veröffentlicht (vgl. TAYMOR, 1961; FUKUSHIMA et al., 1964; MACARTHUR et al., 1958). Nach neueren Untersuchungen von FUKUSHIMA et al. (1964) ist zu vermuten, dass die FSH-Aktivität im Urin (bestimmt mit der Augmentations-Methode von STEELMAN & POHLEY, 1953) nach einem Maximum während der Menstruation bis zu einem Minimum um die Zeit der Ovulation am 12. bis 14. Tag post menstruationem abfällt. Darauf folgen wieder ein mässiger Anstieg für etwa 4 Tage und ein erneuter Abfall zu einem zweiten Minimum um den 22. Tag post menstruationem. Anschließend steigt die FSH-Ausscheidungskurve bis zur Menstruation wieder an. Mit Hilfe der Methode von PARLOW (1961), die eine Senkung der Ascorbinsäurekonzentration in den Ovarien PMS-HCG-vorbehandelter Ratten als Wirkungskriterium benutzt, bestimmten die Autoren während der untersuchten Zyklen ausserdem die tägliche Ausscheidung von ICSH im Urin und fanden bei allen untersuchten Pat. ein scharfes Maximum der ICSH-Aktivität um die Zeit der mutmasslichen Ovulation, bestimmt durch den Anstieg der Basaltemperatur. Nach diesen Untersuchungen ist es in hohem Maße wahrscheinlich, dass im Urin der geschlechtsreifen Frau tatsächlich zwei verschiedene gonadotrope Aktivitäten in ständig wechselnder Relation ausgeschieden werden, von denen jede eine typische Verlaufskurve aufweist.

Der Verlauf der Oestrogensekretion durch das Ovar während des Zyklus ist durch die von BROWN durchgeführten Untersuchungen über die Ausscheidung von Oestradiol-17 β , Oestron und Oestriol im Urin (vgl. BROWN, KELLAR & MATTHEW, 1959) sehr genau bekannt. Die Oestrogenausscheidung im Urin zeigt während

des normalen Zyklus einen zunächst langsamen, dann steiler werdenden Anstieg bis zu einem scharfen Gipfel in Zyklusmitte, welcher der Ovulation entspricht. Nach dem Follikelsprung folgt ein steiler Abfall, der mit dem Heranwachsen des Corpus luteum in ein zweites, weniger scharfes Maximum übergeht. Mit zugrundegehendem Gelbkörper folgt ein neuer Abfall der Oestrogenausscheidung bis zur Menstruation. Die Relationen 17 β -O₂estradiol:Oestron:Oestriol betragen im allgemeinen etwa 1:2:3. Die Kurve der Oestrogenausscheidung während des Zyklus gewinnt besonderes Interesse, wenn man sie mit der von FUKUSHIMA et al. (1964) gefundenen Ausscheidungskurve von FSH vergleicht: beide Kurven weisen einen gegensinnigen Verlauf auf, d.h. die Ausscheidungshöhe von FSH sinkt immer dann ab, wenn die Ausscheidungshöhe von Oestrogenen ansteigt, und umgekehrt. Ovarielle Oestrogensekretion und hypophysäre FSH-Sekretion sind also anscheinend in einen gemeinsamen Regulationskreis eingeschaltet, der nach dem "feed-back"-Prinzip gesteuert wird. In diesen Regulationsmechanismus zwischen Oestrogenen und FSH ist das System ICSH-Ausschüttung, Ovulation, Luteinisierung und Progesteronsekretion allem Anschein nach nicht direkt mit einbezogen; es ist jedoch zu postulieren, dass dieses System auf irgendeine Weise mit dem erstgenannten Regulationsmechanismus gekoppelt ist. Möglicherweise sind als Bindeglied zwischen diesen beiden hypothetischen Regulationskreisen bestimmte Relationen zwischen den ovariellen Steroiden und den beiden hypophysären Gonadotropinen wirksam.

Progesteron, das prinzipielle Gestagen, wird durch das Corpus luteum im zyklischen Rhythmus mit einem Maximum in der Mitte der Sekretionsphyse gebildet. Dieses Hormon wird nicht im Urin ausgeschieden und kommt im peripheren Blut nur in Mengen von einigen $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ vor. Aus diesen Gründen sind quantitative Bestimmungen von Progesteron im Blut bei nichtschwangeren Frauen mit grossen methodischen

Schwierigkeiten verbunden. Da Progesteron jedoch im intermediären Steroidstoffwechsel reduziert wird und zu 10 - 15 % als Pregnan-3 α ,20 α -diol (Pregnandiol) die Niere passiert, kann die quantitative Bestimmung dieser Verbindung, die im Urin in Mengen von einigen mg/24h ausgeschieden wird, zur Beurteilung der sekretorischen Aktivität des Corpus luteum herangezogen werden. Die Produktion von Progesteron durch das Corpus luteum zeigt, gemessen an der Pregnandiolausscheidung im Urin, während der Menstruation und der Proliferationsphase gleichbleibend niedrige Werte, die ein bis zwei Tage vor der Ovulation langsam zu einem breiten Maximum in der Sekretionsphase ansteigen, das etwa synchron mit dem zweiten Maximum der Oestrogenausscheidung verläuft. Etwa von der Mitte der Sekretionsphase fällt die Pregnandiolausscheidung im Urin erneut ab bis zu den der Proliferationsphase entsprechenden Basiswerten, die kurz vor oder während der Menstruation erreicht werden (BROWN, KLOPPER & LORAINÉ, 1958). Aus dem Verhalten der gestagenen Aktivität (gemessen mit Hilfe des HOOKER-FORBES-Testes) im menschlichen Plasma (BUCHHOLZ, DIBBELT & SCHILD, 1954), der Isolierung und Identifizierung von Progesteron und seiner 20 α - und 20 β -Hydroxy-Derivate aus Follikelgewebe (ZANDER, 1954; ZANDER & FORBES, 1957; ZANDER, FORBES, NEHER & DESAULLES, 1957; ZANDER, FORBES, VON MÜNSTERMANN & NEHER, 1958), und aus der Pregnandiolausscheidung im Urin (BUCHHOLZ et al., 1954; DIBBELT & BUCHHOLZ, 1953; BROWN, KLOPPER & LORAINÉ, 1958) kann gefolgert werden, dass die Sekretion von Progesteron durch den GRAAF'schen Follikel schon vor der Ovulation einsetzt. Zur Untersuchung der Frage, ob diese schon vor der Ovulation und Corpus-luteum-Bildung sezernierten Progesteronmengen einen Einfluss auf die Aktivität der Hypophyse und die Ovulation ausüben können, untersuchten BUCHHOLZ, NOCKE & NOCKE (1962, 1964) den Einfluss von parenteraler Progesteronzufuhr in verschiedenen Zyklusphasen auf die Ausscheidung von Gonadotropinen im Urin. Es stellte sich heraus, dass einzelne Injektionen von

Progesteron sowohl am 5. Tag post menstruationem als auch am 4. Tag vor der mutmasslichen Ovulation innerhalb von 24 Stunden signifikante Anstiege von "Gesamtgonadotropinen" im Urin zur Folge hatten. Da als biologische Methode der Maus-Uterus-Test benutzt wurde, ist zu vermuten, dass es sich bei dieser reaktiven Gonadotropinausschüttung nach Progesterongabe in der Hauptsache um ICSH handelte.

Weitere Hinweise auf einen möglichen ursächlichen Zusammenhang zwischen ovarieller Steroidproduktion einerseits und reaktiver ICSH-Ausschüttung mit anschliessender Ovulation andererseits ergeben sich aus älteren Untersuchungen von HOHLWEG (1934), der bei Ratten nach hohen Dosen von Follikelhormonen eine Luteinisierung der Ovarien beobachtete, die als ICSH-Effekt gedeutet wurde. KUPPERMAN, EPSTEIN, BLATT & STONE (1958) konnten dieses Phänomen, das als HOHLWEG-Effekt bekannt geworden ist, bei der Frau durch intravenöse Injektionen konjugierter Oestrogene auslösen. Wie SWELHEIM (1965) kürzlich gezeigt hat, ist der HOHLWEG-Effekt tatsächlich als Folge einer hypophysären ICSH-Ausschüttung aufzufassen. Der Autor fand nach einmaliger Oestrogeninjektion bei Ratten eine Erhöhung der ICSH-Aktivität im Plasma. Schliesslich ergeben sich aus den von ATTRAMADAL (1962, 1964) mit ^3H -Oestron durchgeführten Tierversuchen ebenso wie aus den bekannten thermogenetischen Effekten von Aetiocholanolon, Progesteron und anderer Gestagene bei Mensch und Tier deutliche Hinweise auf die Beeinflussung hypothalamischer Zentren durch Steroide. Nach diesen Befunden ist zu vermuten, dass die ovarielle Produktion von Oestrogenen und Gestagenen, bzw. ein bestimmtes Mengenverhältnis zwischen beiden Hormonen den Reiz darstellt, der über eine hypophysäre ICSH-Ausschüttung die Ovulation auslöst.

Das rhythmische Zusammenspiel zwischen Hypophyse und

Ovar ist durch die hypophysär-ovariellen Regulationsmechanismen aufeinander abgestimmt und gewährleistet bei der gesunden Frau durch die kontinuierlich ansteigende Ausschüttung ovarieller Oestrogene eine zunehmende proliferative Stimulation des Endometriums. Der maximale Proliferationsreiz ist in Zyklusmitte erreicht, dauert nur einen Tag oder weniger an und fällt nach der Ovulation sofort wieder steil ab. Gleichzeitig setzt unter dem Einfluss der jetzt zunehmenden Progesteronausschüttung die sekretorische Transformation des maximal proliferierten Endometriums ein. Bei nicht befruchteter Eizelle geht das Corpus luteum nach vollzogener sekretorischer Transformation des Endometriums zugrunde; das Endometrium wird infolge Entzugs der Gelbkörperhormone mit der einsetzenden Menstruationsblutung abgestossen ("Hormonentzugsblutung").

Die regelrechte Funktion dieser zyklischen Vorgänge kann auf mannigfache Weise gestört sein. Gemeinsames Merkmal der meisten Zyklusstörungen, wie sie z.B. bei juvenilen Blutungen, glandulär-cystischer Hyperplasie, anovulatorischen Zyklen und dysfunktionellen Praemenopauseblutungen vorliegen, ist die fehlende Ovulation und damit die fehlende Gelbkörperbildung, Progesteronproduktion und sekretorische Umwandlung des Endometriums. Eine gewisse ovarielle Oestrogenproduktion ist dabei erhalten, jedoch fehlt die typische zyklische Fluktuation, wie sie im ovulatorischen Zyklus beobachtet wird. Die Höhe dieser Oestrogenproduktion bestimmt die Frequenz der bei solchen Störungen auftretenden "dysfunktionellen Blutungen". Diese von einem in wechselndem Ausmass proliferierten, jedoch nicht sekretorisch umgewandelten Endometrium erfolgenden Blutungen sind als "Oestrogen-Durchbruchsblutungen" aufzufassen und zeichnen sich meist durch eine protrahierte Blutungsdauer aus. Sie sind Diapedeseblutungen, während die normale Regelblutung von einem sekretorisch umgewandelten Endometrium eine Rhexisblutung ist.

Aus klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen ergeben sich Hinweise darauf, dass Störungen des rhythmischen Ablaufs von Proliferation, sekretorischer Transformation und Desquamation verschiedenster Ursache die Entstehung von Adenocarcinomen des Endometriums begünstigen können. Dabei sollen chronische Proliferationsreize auf das Endometrium durch Oestrogene mit fehlender oder ungenügender sekretorischer Transformation durch Gestagene eine besondere Rolle spielen. Für die ursächliche Bedeutung solcher Störungen, bei denen eine Verschiebung der normalen Relation zwischen Oestrogenen und Gestagenen entweder durch atypische Oestrogenvermehrung oder durch Gestagenmangel infolge fehlender Corpus-luteum-Bildung eintritt, gibt es mehrere Indizien. So wurde ein deutlich über der zu erwartenden statistischen Häufigkeit liegendes Vorkommen von Corpuscarcinomen bei Frauen mit oestrogenproduzierenden Granulosa- und Thekazelltumoren (vgl. SCHRÖDER, 1922; DIDDLE, 1952; LARSON, 1954), bei Frauen mit langjähriger glandulär-cystischer Hyperplasie des Endometriums (HERTIG & SOMMERS, 1949) sowie bei Frauen mit (anovulatorischen) klimakterischen Blutungen (RANDALL, 1943) berichtet. CORSCADEN & GUSBERG (1947) beobachteten bei Frauen mit Corpuscarcinom ein mittleres Menopausealter von 53 Jahren, während bei einer gesunden Vergleichsgruppe die Menopause durchschnittlich mit 48 Jahren eingetreten war. Auch bei Frauen mit sogenanntem "Stein-Leventhal-Syndrom" soll ein langdauernder proliferativer Reiz auf das Endometrium bestehen, dessen sekretorische Transformation infolge fehlender Ovulation und Corpus-luteum-Bildung ausbleibt. Nach JACKSON & DOCKERTY (1957) hatten in einer Gruppe von 43 solcher Pat. 16 Frauen ein Corpuscarcinom.

Aus dem häufigen Zusammentreffen von Corpuscarcinom mit Adipositas ergibt sich eine weitere Möglichkeit für die Wirksamkeit endokriner Faktoren, die von TWOMBLY, SCHEINER & LEVITZ (1961) experimentell untersucht wurde. Die Autoren wiesen nach, dass übergewichtige Frauen nach Injektion von $16-^{14}\text{C}$ -Oestradiol- 17B innerhalb der ersten drei Tage signi-

fikant geringere Mengen von Radioaktivität im Urin ausscheiden als normal-gewichtige Frauen und dass beträchtliche Mengen von Radioaktivität im Körperfett gespeichert werden. Sie entwickelten daraus die interessante Theorie, dass bei adipösen Frauen, auch wenn eine normale zyklische Oestrogenproduktion der Ovarien vorliegt, infolge von Speicherung in den Fettdepots charakteristische Änderungen der im Organismus zirkulierenden Oestrogenmengen auftreten könnten. Dabei könne während der Phasen niedriger Oestrogenproduktion eine Entspeicherung der Fettdepots stattfinden, während die Gipfel der ovariellen Oestrogenausschüttung von den Fettdepots durch Speicherung aufgefangen würden. Durch diese Pufferfunktion der Fettdepots könne also eine gewisse Nivellierung der zyklischen Schwankung der Oestrogenkonzentration im zirkulierenden Blut bewirkt werden, die einen gleichbleibenden, chronischen Proliferationsreiz für das Endometrium zur Folge habe. Die Autoren kommen daher zu der Schlussfolgerung, dass ein Corpuscarcinom bei adipösen Frauen durch die chronisch-proliferative Reizung für das Endometrium leichter entstehe als bei normalgewichtigen Frauen.

B. Experimenteller Teil

I. Versuchspersonen und Versuchsanordnung.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 14 Pat. mit Carcinoma corporis uteri durchgeführt. Die wichtigsten biographischen Daten sind in Tab. 1 zusammengefasst. Das Alter der Pat. schwankte zwischen 44 und 67 Jahren mit einem Mittelwert ($\bar{x}$) von 58,8 Jahren. Die Standardabweichung des Mittelwertes (s) ist 6,4 Jahre; d.h. der wahre Mittelwert der Grundgesamtheit, der diese Stichprobe entnommen ist, beträgt zwischen 52,4 und 65,2 Jahre. Körperlänge und Körpergewicht der Pat. schwankten zwischen 152 bis 172 cm bzw. 54,0 und 112,6 kg. Die zugehörigen Mittelwerte und deren Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) betrugen 162,1 $\pm$ 5,9 cm bzw.

75,4 $\pm$ 15,1 kg. Bei den untersuchten 14 Pat. bestand also ein durchschnittliches Übergewicht von + 12 %, d.h. eine leichte Adipositas nach BROCA (vgl. Tab. 2, Fußnote⁹). Der obere Extremwert wurde bei Pat. 8 mit 112,6 kg beobachtet. Dieser Wert entspricht bei einer Körperlänge von 163 cm einem Übergewicht von 100 %, d.h. einer schweren Adipositas nach BROCA. Die Menarche trat bei den Pat. zwischen dem 10. und 16. Lebensjahr ($\bar{x} \pm s = 13,3 \pm 2,0$ J.), die Menopause zwischen dem 42. und 55. Lebensjahr ($\bar{x} \pm s = 50,6 \pm 3,9$ J.) ein. Das Alter der Pat. bei Stellung der Carcinomdiagnose entsprach in allen Fällen dem Lebensalter bei Vornahme der Hormonuntersuchungen. Zyklische Blutungen bestanden für einen Zeitraum zwischen 26 und 42 J. ($\bar{x} \pm s = 37,4 \pm 4,0$ J.). Zwischen Eintritt der Menarche und Carcinomdiagnose wurden Latenzzeiten zwischen 34 und 55 Jahren ($\bar{x} \pm s = 45,5 \pm 5,8$ J.) beobachtet; zwischen Eintritt der Menopause und Carcinomdiagnose lagen Zeiträume zwischen 0,6 und 25 Jahren ($\bar{x} \pm s = 8,2 \pm 6,1$ J.). Die Pat. hatten zwischen 0 und 5 Geburten ($\bar{x} \pm s = 1,9 \pm 1,4$ Geburten) und zwischen 0 und 2 Fehlgeburten ($\bar{x} \pm s = 0,4 \pm 0,6$ Fehlgeburten).

Wie aus Tab. 2 hervorgeht, handelte es sich bei den Carcinomen mit einer Ausnahme histologisch um Adenocarcinome; lediglich bei Pat. 5 bestand histologisch eine hochgradige adenomatöse Hyperplasie, z.T. mit cystischer Umwandlung, Kernunruhe und Mitosen ohne stärkere Kernpolymorphie und ohne sicheres infiltratives Wachstum. Da bei dieser Pat. 1954 wegen rezidivierender Blutungen infolge glandulär-cystischer Hyperplasie eine Radium-Menolyse durchgeführt worden war, wurde sicherheitshalber ein beginnendes praeinvasives Corpuscarcinom angenommen und die Pat. entsprechend behandelt. Bei allen Pat. handelte es sich mit einer Ausnahme klinisch um ein Stadium I, d.h., das Carcinom war auf das Corpus uteri beschränkt (vgl. DIBBELT & HARTMANN, 1961). Bei Pat. 14 wurde eine beiderseitige Tumorerinfiltration bis zur Beckenwand nachgewiesen,

d.h., es bestand ein klinisches Stadium III. 10 Pat. wurden operativ behandelt, davon 8 durch Totalexstirpationen von Uterus und Adnexen (vaginale Totalexstirpation in 7 Fällen, abdominale Totalexstirpation in 1 Fall), bei 2 Pat. wurde wegen Carcinoma corporis et endocervicis eine vaginale Radikaloperation mit Scheidenmanschette nach SCHAUTA-AMREICH vorgenommen. Bei der histologischen Serien-Untersuchung der Operationspräparate war in 3 Fällen kein Carcinomgewebe mehr nachweisbar. Die operativ-histologische Klassifizierung ergab in 5 Fällen ein Stadium Ia (d.h., das Carcinom war auf das Endometrium beschränkt) und in 2 Fällen ein Stadium Ib (d.h., das Carcinom hatte das Myometrium bis höchstens zur Mitte infiltriert). Bei 3 Pat. bestand neben dem Corpuscarcinom ein Uterus myomatosus, 1 Pat. hatte eine entzündliche Adnexitis durchgemacht, und bei 2. Pat. waren anamnestisch dysfunktionelle uterine Blutungen aufgetreten. Bei 7 von 14 Pat. bestand eine leichte (2), mittelschwere (3) oder schwere (2) Adipositas. 4 Pat. hatten einen Diabetes mellitus und 11 Pat. eine Hypertonie. Bei 3 Pat. wurden anamnestische Erkrankungen der Leber (1) und der Niere (2) angegeben. Die Urine für die Steroidbestimmungen wurden während des stationären Aufenthaltes der Pat. vor Beginn jeder Behandlung in 24h-Portionen gesammelt. Auf die Problematik der Sammlung vollständiger 24h-Urin-Portionen soll in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden. Für die Gewährleistung einer grösstmöglichen Sicherheit für die Vollständigkeit der 24h-Urin-Portionen wurden die von BREUER & NOCKE (1966) ausführlich diskutierten Gesichtspunkte sorgfältig beachtet. Die Urine wurden sofort nach der Beendigung der jeweiligen 24h-Periode in Kunststoffflaschen eingefroren und bis zur Verarbeitung bei -20°C aufbewahrt.

Es wurden zunächst Urin-Portionen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen vor Beginn der Behandlung gesammelt. Anschliessend wurden praeoperative Radiumeinlage und Operation durchgeführt. Weitere Urinsammlungen wurden 2 Wochen bis 4 Monate post operationem vorgenommen.

II. Grundlagen und Beschreibung der benutzten Methoden.

Für die vorliegende Fragestellung wurden für die Bestimmungen von Steroiden im Urin bewährte chemische Methoden benutzt, die im hiesigen Laboratorium seit Jahren eingeführt sind und deren Zuverlässigkeitskriterien Genauigkeit, Richtigkeit, Empfindlichkeit und Spezifität (vgl. BORTH, 1952, 1957; BROWN, BULBROOK & GREENWOOD, 1957a; NOCKE & BREUER, 1963; BREUER & NOCKE, 1966) genau bekannt sind. Auf eine detaillierte Darstellung aller Arbeitsgänge kann in diesem Zusammenhang verzichtet werden. Im folgenden wird deshalb nur eine kurze Darstellung der Prinzipien dieser Methoden gegeben werden.

1. C₁₈-Steroide

C₁₈-Steroide kommen im Urin von Frauen in der Menopause nur in Mengen von einigen µg/24h vor. Ihre zuverlässige, quantitative Bestimmung ist deshalb mit grossen methodischen Schwierigkeiten verbunden, die einen relativ grossen Aufwand erfordern. Im menschlichen Urin wurden bisher insgesamt 20 verschiedene phenolische C₁₈-Steroide entdeckt. Sie wurden entweder direkt aus Schwangeren- oder Nichtschwangerenurin isoliert oder aber nach Injektion der entsprechenden Vorläufer als Metaboliten nachgewiesen (Übers. vgl. MARRIAN, 1959; BREUER, 1959, 1960, 1962; DICZFALUSY & LAURITZEN, 1961; ADLERCREUTZ, 1962). Alle diese Verbindungen besitzen die folgenden, gemeinsamen Strukturmerkmale:

1. ein aus 18 Kohlenstoffatomen aufgebautes Steroidgerüst,
2. einen aromatischen Ring A,
3. eine phenolische Hydroxylgruppe am C-Atom 3, die den Substanzen schwach saure Eigenschaften verleiht, und
4. eine Sauerstofffunktion am C-Atom 17.

Obwohl über die biologische Aktivität besonders der neu isolierten C₁₈-Steroide bisher nur sehr wenig bekannt ist, werden alle als "Oestrogene" bezeichnet.

Zuverlässige, für klinische Fragestellungen anwendbare Bestimmungsmethoden existieren gegenwärtig nur für die drei sogenannten "klassischen" Oestrogene Oestron, Oestriol und Oestradiol-17 β .

a) Bestimmung von Oestron, Oestradiol-17 β und Oestriol nach BROWN, BULBROOK & GREENWOOD

Die grösste Schwierigkeit bei Oestrogenbestimmungen im Urin von Frauen ausserhalb der Schwangerschaft, in der Menopause und von Männern besteht darin, μ g-Mengen von Oestrogenen von relativ grossen Mengen von Urinpigmenten soweit zu reinigen, dass sie der kolorimetrischen oder fluorimetrischen Bestimmung zugänglich werden. Dieses Problem wurde erst nach 1950 durch die Methoden von BROWN (1955) und von BAULD (1955, 1956) zufriedenstellend gelöst. Von diesen Methoden hat besonders die von BROWN inzwischen in zahlreichen Laboratorien der ganzen Welt Eingang gefunden. Sie erlaubt Bestimmungen der drei sogenannten "klassischen" Oestrogene Oestron, Oestradiol-17 β und Oestriol bis zu einer unteren Grenze von 0,6 bis 0,8 μ g/24h und ist gegenwärtig die Methode, deren Zuverlässigkeitskriterien Spezifität, Empfindlichkeit, Genauigkeit und Richtigkeit am besten bekannt sind und die sowohl diese Forderungen als auch die nach der praktischen Durchführbarkeit in hohem Ma β e erfüllt (vgl. BROWN, BULBROOK & GREENWOOD, 1957a,b; MARRIAN, 1956; BULBROOK, GREENWOOD & WILLIAMS, 1957, 1960; DICZFALUSY, 1955, 1957; DICZFALUSY & LAURITZEN, 1961; GALLAGHER, KRAICHY, FISHMAN, BROWN & MARRIAN, 1958; BREUER, NOGKE, GEISSLER & MITCHELL, 1957).

Bei Pat. 6,7 und 8 (vgl. Abb. 6,7 und 8) wurden Oestrogenmengen im Urin ausgeschieden, die für Frauen in der Menopause relativ hoch waren und deshalb eine fraktionierte Bestimmung von Oestron, Oestradiol-17 β und Oestriol mit der Methode

von BROWN (1955) in der Modifikation von BROWN, BULBROOK & GREENWOOD (1957b) erlaubten.

Dabei werden die im Urin ausgeschiedenen, wasserlöslichen Konjugate der Oestrogene zunächst durch eine heiße Salzsäure-Hydrolyse gespalten, dadurch in lipidlösliche Form umgewandelt und anschliessend mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird durch Verteilung mit verschiedenen Lösungsmitteln gereinigt und im Vacuum zur Trockne eingedampft. Die phenolische Fraktion, welche die Oestrogene enthält, wird durch Verteilung zwischen organischen Lösungsmitteln und wässrigem Alkali von der neutralen Steroidfraktion abgetrennt. Durch Erhitzen am Rückfluss mit wässrigem Alkali werden eine Reihe von unspezifischen Verunreinigungen zerstört und durch verschiedene Verteilungen zwischen organischen und wässrigen Lösungsmitteln, bei denen die Abhängigkeit der Verteilungskoeffizienten der phenolischen Steroide von Änderungen des pH-Wertes und der Ionenstärke ausgenutzt wird, entfernt ("saponification-step", vgl. BROWN, BULBROOK & GREENWOOD, 1957b). Anschliessend werden die Oestrogene durch Methylierung der phenolischen Hydroxygruppe am C-Atom 3 in ihre 3-Monomethyläther umgewandelt, an Aluminiumoxydsäulen chromatographiert und mit Hilfe der KOBER-Reaktion kolorimetrisch bestimmt (vgl. KOBER, 1931, 1938; BROWN, 1952, 1955; BAULD, 1954; NOCKE, 1961).

b) Bestimmung von Oestron nach BROWN & BLAIR.

Da die Methode zur Bestimmung von Oestron, Oestradiol-17 β und Oestriol nach BROWN (1955) für sehr niedrige Oestrogenkonzentrationen nicht mehr geeignet ist, wurde für die Oestrogenbestimmung in den Urinen solcher Pat., die Oestrogenmengen von etwa 2 μ g/24h oder weniger ausschieden, die empfindlichere Methode zur alleinigen Bestimmung von Oestron nach BROWN & BLAIR (1960) benutzt.

Bei dieser Methode werden im Prinzip die gleichen Arbeitsschritte wie bei der erstgenannten Methode benutzt; durch die Einschaltung einer Ketontrennung mit Hilfe von GIRARD 's Keton-

Reagenz wird jedoch eine spezifische Abtrennung von Oestron, das infolge seiner ketonischen Sauerstofffunktion am C-Atom 17 in die ketonische Fraktion geht, ermöglicht. Dadurch wird ein sehr wirksamer Reinigungseffekt erzielt, so dass die zur Aufarbeitung benutzte Urinmenge verdreifacht werden kann. Dadurch und durch die Anwendung einer Mikro-KOBER-Reaktion gewinnt die Methode eine untere Empfindlichkeit von 0,1 µg Oestron/24h. Für die Mikro-KOBER-Reaktion wurden die von NOCKE (1961) ermittelten optimalen Reaktionsbedingungen verwendet.

2. C₁₉-Steroide

Die im Urin von Frauen ausgeschiedenen C₁₉-Steroide sind zum überwiegenden Anteil Metaboliten von C₁₉- oder C₂₁-Steroiden adrenaler Herkunft; ihre Ausscheidung ist deshalb im Wesentlichen zyklusunabhängig, dafür jedoch stark vom Alter, dem Allgemeinzustand und der individuellen Reaktionsbereitschaft abhängig (vgl. BORTH, LINDER & RIONDEL, 1957). Die von Frauen in der Postmenopause ausgeschiedenen C₁₉-Steroide sind nach allgemeiner Auffassung praktisch ausschliesslich adrenalen Ursprungs.

Gemeinsames Merkmal dieser Steroide ist eine Ketogruppe am C-Atom 17 in Ring D des Steroidmoleküls. Sie werden deshalb als 17-Ketosteroide bezeichnet. Die 17-Ketosteroide werden normalerweise in Mengen von einigen mg/24h ausgeschieden. Ihre Gruppenbestimmung ist deshalb mit relativ einfachen Methoden ohne Chromatographie möglich. Die colorimetrische Bestimmung von 17-Ketosteroiden in den gereinigten Steroidextrakten erfolgt mit Hilfe der von ZIMMERMANN (1935) entdeckten m-Dinitrobenzol-Farbreaktion. In vorliegenden Untersuchungen wurde für die Colorimetrie der 17-Ketosteroide die von CALLOW, CALLOW & EMMENS (1938) angegebene Farbreaktion benutzt, bei der an Stelle von wässriger Kalilauge eine absolut äthanolische Kalilauge verwendet wird. Diese Ausführung der m-Dinitrobenzol-Farbreaktion hat gegenüber der

Originalvorschrift von ZIMMERMANN (1935) oder von ZIMMERMANN, ANTON & PONTIUS (1952) gewisse Vorteile, auf die in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden soll (nähere Einzelheiten vgl. BREUER & NOCKE, 1966).

a) Bestimmung von Total-17-Ketosteroiden nach NORIMBERSKI, STUBBS & WEST

Für die Bestimmung der Total-17-Ketosteroide wurde die Methode von NORIMBERSKI, STUBBS & WEST (1953) benutzt. Bei dieser Methode werden zunächst die wasserlöslichen Steroidkonjugate durch Hydrolyse in heisser Salzsäure gespalten und die freigesetzten, wasserunlöslichen Steroide mit Dichloräthan extrahiert. Die Dichloräthanextrakte werden nach Entfernung der wässrigen Phase mit Wasser und wässriger NaOH gewaschen und im Vacuum zur Trockne eingedampft. Der Steroidgehalt der Trockenrückstände wird mit Hilfe der ZIMMERMANN-Reaktion in der Ausführung von CALLOW et al. (1938) colorimetrisch bestimmt.

b) Chromatographische Bestimmung von 17-Ketosteroidfraktionen nach KELLIE & WADE

Die Fraktionierung der 17-Ketosteroide wurde vorgenommen mit der Methode von KELLIE & WADE (1957). Wegen der Säurelabilität der C_{19} -Steroide, die gewisse sterische Umlagerungen einzelner Steroide zur Folge hat, kann das einfache Verfahren der heissen Säurehydrolyse der Steroidkonjugate nicht benutzt werden. Die Konjugate werden deshalb zunächst aus dem Urin mit Hilfe von Äther-Alkohol extrahiert und nach Reinigung des Extraktes einer 72-stündigen enzymatischen Hydrolyse mit β -Glucuronidase unterworfen. Nach Extraktion der freigesetzten Steroide aus dem Inkubationsgemisch können die durch die enzymatische Hydrolyse nicht gespaltenen Steroidsulfate durch eine 72-stündige, kalte Säurehydrolyse bei pH 1 gespalten werden. Nach Extraktion der freigesetzten Steroide werden schliesslich die durch die beiden genannten schonenden Hydrolyseverfahren nicht erfassten restlichen Konjugate durch eine heisse Säurehydrolyse gespalten. Die Fraktionierung der freien

Steroide erfolgt mit Hilfe der Adsorptionschromatographie an einer Aluminiumoxydsäule unter Benutzung der Gradienten-elutions-Technik, bei der ein konkav ansteigender Gradient von Äthanol in Benzol zur Anwendung gelangt. Durch dieses Verfahren wird das Steroidgemisch in die Fraktionen Androstandion + Aetiocholan-3,17-dion, Dehydroepiandrosteron, Androsteron, Aetiocholan-3 α -ol-17-on, 11-Ketoandrosteron, 11-Keto-aetiocholan-3 α -ol-17-on, 11 β -Hydroxyandrosteron und 11 β -Hydroxy-aetiocholan-3 α -ol-17-on fraktioniert. Die einzelnen Fraktionen werden mit Hilfe eines automatischen Fraktionssammlers aufgefangen, im Vacuum zur Trockne abgedampft und mit Hilfe der Farbreaktion von CALLOW et al. (1938) colorimetrisch bestimmt.

3. C₂₁-Steroide

Ebenso wie die C₁₉-Steroide werden die im Urin von Frauen in der Postmenopause ausgeschiedenen C₂₁-Steroide zum weitaus überwiegenden Teil als Metaboliten von Corticosteroiden angesehen. Auch ihre Ausscheidung ist altersabhängig (vgl. BORTH et al., 1957).

a) Bestimmung von Total-17-Hydroxycorticosteroiden nach APPLEBY, GIBSON, NORIMBERSKI & STUBBS

Die in der Nebennierenrinde gebildeten Steroide tragen mit wenigen Ausnahmen (z.B. 11-Desoxycorticosteron, 11-Dehydrocorticosteron, Corticosteron) am C-Atom 17 eine α -ständige Hydroxygruppe. Sie werden deshalb als 17-Hydroxycorticosteroide zusammengefasst. Die chemische Bestimmung dieser Substanzen wird erschwert durch ihre Labilität gegenüber Säure und Alkali. Durch ein von APPLEBY, GIBSON, NORIMBERSKI & STUBBS (1955) angegebenes Verfahren werden diese Schwierigkeiten in eleganter Weise umgangen. Die Methode unterscheidet sich von der oben beschriebenen Methode zur Bestimmung der Total-17-Ketosteroide nach NORIMBERSKI et al. (1952) lediglich durch zwei zusätzliche Arbeitsgänge: Die zu bestimmenden Steroide werden zunächst mit Natriumborhydrid behandelt, wodurch die C₁₇-Ketogruppe der in der Urinprobe vorhandenen 17-Ketosteroide zu einer 17 β -Hydroxygruppe reduziert wird.

Durch eine anschliessende Behandlung mit Natriumwismuthat wird die C₂₁-Seitenkette an Ring D der Steroide oxydativ abgespalten. Dadurch entstehen aus den ursprünglichen vorhandenen 17-hydroxylierten C₂₁-Steroiden 17-Ketosteroide, die nach dem oben beschriebenen Verfahren mit Hilfe der Farbreaktion von CALLOW et al. (1938) quantitativ bestimmt werden können.

b) Bestimmung von Pregnan-3 α ,20 α -diol nach KLOPPER, MICHIE & BROWN

In der Biosynthese aller beim Menschen vorkommenden Steroidhormone nimmt Progesteron eine wichtige Schlüsselstellung ein. Die Substanz wird als solche nicht im Urin ausgeschieden und kommt im peripheren Blut maximal nur in Mengen von einigen $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ Plasma vor. Im intermediären Steroiastoffwechsel kann Progesteron zu 26 theoretisch möglichen Verbindungen umgewandelt werden; von diesen sind beim Menschen bisher 11 Verbindungen nachgewiesen worden. Der quantitativ wichtigste Metabolit ist Pregnan-3 α ,20 α -diol (Pregnandiol), der im Urin in Mengen von bis zu einigen $\text{mg}/24\text{h}$ ausgeschieden wird. Beim Menschen erscheint parenteral zugeführtes Progesteron zu 5 - 15 % als Pregnandiol im Urin (vgl. SHORT, 1961; ZANDER, 1962; KLOPPER & MICHIE, 1956; KLOPPER, 1962; FOTHERBY, 1964).

Das bei Frauen in der Menopause im Urin ausgeschiedene Pregnandiol entstammt grösstenteils dem adrenalen, und zum geringeren Teil dem ovariellen Steroidstoffwechsel. Zur Bestimmung von Pregnandiol wurde für vorliegende Untersuchungen die von KLOPPER, MICHIE & BROWN (1955) angegebene Methode benutzt. Bei dieser Methode werden die im Urin ausgeschiedenen Pregnandiolkonjugate zunächst durch eine heisse Säurehydrolyse gespalten. Anschliessend wird freies Pregnandiol mit Hilfe von Toluol extrahiert. Der Toluolextrakt wird mit einer Natriumchloridlösung gewaschen, anschliessend zur oxydativen Zerstörung von Verunreinigungen mit einer alkalischen Lösung von Kaliumpermanganat geschüttelt,

mit Wasser gewaschen und an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Als Elutionsmittel werden ansteigende Konzentrationen von Aethanol in Benzol benutzt. Die chromatographierte Pregnandiolfraktion wird anschließend mit Acetylchlorid behandelt. Dadurch wird Pregnandiol in sein 3,20-Diacetat umgewandelt. Pregnandiol-Diacetat wird nach weiterer Reinigung durch Verteilung zwischen verschiedenen Lösungsmitteln erneut an einer Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Die Säuleneluate werden zur Trockne abgedampft und in konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Dabei bildet sich eine gelbe Farbe, deren Intensität direkt proportional der zugrundeliegenden Steroidmenge ist und deshalb zur colorimetrischen Bestimmung von Pregnandiol-Diacetat mit Hilfe eines Spektralphotometers benutzt werden kann.

III. Ergebnisse:

Bei 8 der 14 Pat. (Pat. 1 - 8) standen Urine zur Verfügung, die vor und nach der Totalexstirpation gewonnen wurden. Die bei diesen Pat. gewonnenen Ergebnisse der Bestimmung von Total-17-Ketosteroiden, Total-17-Hydroxycorticosteroiden, Pregnandiol und Oestron bzw. Oestron, Oestradiol-17 β und Oestriol sind in Abb. 1 - 8 im einzelnen dargestellt. Bei weiteren 4 Pat. (Pat. 9 - 12) standen nur Urine vor Beginn der Carcinombehandlung zur Verfügung (vgl. Tab. 3).

Tab. 3 gibt eine zusammenfassende Gegenüberstellung der mittleren Ausscheidungswerte aller Pat. für Pregnandiol, Total-17-Hydroxycorticosteroide und Total-17-Ketosteroide vor und nach der Operation. Im einzelnen sind angegeben: Mittelwerte und Standardabweichungen der Ausscheidungswerte der einzelnen Pat. vor und nach der Operation, Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach der Operation für alle Pat. als gemeinsame Gruppe, mittlere Änderungen der Ausscheidungswerte (in % der Mittelwerte) sowie die durch den Vergleich der Werte vor und nach der Operation mit Hilfe des t-Testes gewonnenen Angaben über die Signifikanz der Unterschiede vor und nach der

Operation.

Tab. 4 enthält Angaben über Mittelwerte, Standardabweichungen und prozentuale Änderungen der Ausscheidung von Oestron vor und nach der Operation bei 5 von 14 Pat. (Pat. 1 - 5) sowie Angaben über die Signifikanz der Unterschiede vor und nach der Operation.

In Tab. 5 sind die mittleren Ausscheidungswerte für Oestron, Oestradiol-17 β , Oestriol und Total-Oestrogene sowie deren Standardabweichungen vor und nach der Operation für 3 von 14 Pat. (Pat. 6 - 8) gegenübergestellt.

Tab. 6 enthält die Ausscheidungswerte von 6 verschiedenen 17-Ketosteroid-Fractionen (Androstan-3,17-dion + Aetiocholan-3,17-dion, Dehydroepiandrosteron, Androsteron, Aetiocholan-3 α -ol-17-on, Total-11-Oxy-17-Ketosteroide und Heiße-Säurehydrolysierbare Fraktion) für 10 von 14 Pat. vor sowie für 8 von 14 Pat. nach der Operation. Ausserdem sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der prae- und postoperativen Ausscheidungswerte sowie die P-Werte für die Mittelwertdifferenzen angegeben.

Die Ausscheidung von Oestron wurde bei den Pat. 1 - 5 vor und nach der Totalexstirpation untersucht (vgl. Abb. 1 - 5 und Tab. 4). Die mittlere Oestronausscheidung war bei diesen Pat. nach der Operation gegenüber den Mittelwerten vor der Operation um 6 - 48 % erniedrigt. Statistische Signifikanz war für die Unterschiede bei Pat. 2 nicht beweisbar ($P > 0,70$). Bei Pat. 1 ($P < 0,05$) und 3 ($P < 0,02$) sowie Pat. 4 und 5 ($P < 0,001$) waren die Unterschiede signifikant. Bei Zusammenfassung aller 5 Pat. ergab sich zwischen den Ausscheidungswerten vor und nach der Operation eine mittlere Differenz von 34 % ($P < 0,05$). Die niedrigste Ausscheidung ($0,49 \pm 0,07 \mu\text{g}/24\text{h}$) wurde bei Pat. 2 (63 J., 10 J. in der Postmenopause), die höchste Ausscheidung ($2,04 \pm 0,28 \mu\text{g}/24\text{h}$) bei Pat. 4 (61 J., 9 J. in der Postmenopause) beobachtet. Bei Pat. 6, 7, 8 und 11 (vgl. Abb. 6, 7 und 8) wurden relativ grosse Mengen von Oestrogenen im Urin ausgeschieden, so dass eine fraktionierte Bestimmung von Oestradiol-17 β , Oestron und Oestriol mit der

unempfindlicheren Methode von BROWN et al. (1957a) möglich war. Die mittleren Ausscheidungswerte $\pm$ Standardabweichung ($\bar{x} \pm s$) für die einzelnen Oestrogenfraktionen und ihre Summe vor und nach der Operation sind in Tab. 5 gegenübergestellt. Bei Pat. 6 und 7 (Abb. 6 und 7) ergab sich nach Entfernung der Ovarien kein Abfall der Oestrogenausscheidung. Die höchsten Ausscheidungswerte wurden bei der 52-jährigen Pat. 8 beobachtet, die 7 Monate vor der Untersuchung ihre letzte Regelblutung hatte. Die Entfernung der Ovarien bewirkte bei dieser Pat. einen Abfall der Total-Oestrogene um 74 % ($P < 0,001$). Bei den einzelnen Oestrogenfraktionen ergab sich für Oestron ein Abfall von 84 % ($P < 0,001$), für Oestradiol-17 β ein Abfall von 71 % ($P > 0,05$) und für Oestriol ein Abfall von 71 % ($P < 0,001$). Bei Pat. 11 wurden keine postoperativen Oestrogenbestimmungen durchgeführt. Die praeoperative Ausscheidung betrug im Mittel 6,0 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (Oestron 2,2, Oestradiol-17 β 1,6, Oestriol 2,2 $\mu\text{g}/24\text{h}$).

Die Ausscheidung von Pregnan diol wurde bei 12 Pat., davon bei 8 Pat. vor und nach der Operation untersucht (vgl. Abb. 1 - 8 und Tab. 3). Bei 6 dieser 8 Pat. war die Ausscheidung von Pregnan diol nach der Operation um 12 - 77 % vermindert. Die Unterschiede waren bei 5 Pat. signifikant ($P < 0,02$ bis $< 0,001$). Die höchste Pregnan diolausscheidung ($2,18 \pm 0,49 \text{ mg}/24\text{h}$) wurde bei der 60-jährigen Pat. 5 beobachtet, bei der im Alter von 54 J. eine Radium-Menolyse wegen glandulär-cystischer Hyperplasie durchgeführt worden war. Die niedrigsten Ausscheidungswerte ($0,33 \pm 0,19 \text{ mg}/24\text{h}$) zeigte Pat. 2 (63 J., 10 J. in der Postmenopause). Bei zusammenfassender statistischer Behandlung aller Pat. ergab sich zwischen den Ausscheidungswerten vor und nach der Operation eine mittlere Differenz von 20 % ($P > 0,30$).

Das Verhalten der Ausscheidung von Total-17-Ketosteroiden im Urin wies starke Schwankungen auf (vgl. Abb. 1 - 8 und Tab. 3). Die höchsten Ausscheidungswerte ($11,4 \pm 1,50 \text{ mg}/24\text{h}$) wurden bei Pat. 1 (53 J., 5 J. in der Postmenopause), die

niedrigsten Werte ($1,6 \pm 0,22$ mg/24h) bei Pat. 2 (63 J., 10 J. in der Postmenopause) beobachtet. Bezogen auf die mittlere, altersentsprechende Normalausscheidung (vgl. BORTH et al., 1957) schwankten die Ausscheidungswerte bei den 12 Pat. zwischen einem 0,6fachen und 4,9fachen, mittleren, altersentsprechenden Normalwert. Bei 4 von 12 Pat. (Pat. 1, 4, 7 und 9; vgl. Tab. 3) lagen die mittleren Ausscheidungswerte ausserhalb des oberen Vertrauensbereiches für gleichalterige Normalindividuen (vgl. BORTH et al., 1957). Bei 2 Pat. (Pat. 2 und 11) lagen die mittleren Ausscheidungswerte im unteren, bei 6 Pat. (Pat. 3, 5, 6, 8, 10 und 12) im oberen Vertrauensbereich ($P = 0,05$) für gleichalterige Normalindividuen. Nach der Totalexstirpation war die Total-17-Ketosteroid-Ausscheidung gegenüber den mittleren Werten vor der Operation um 3 - 66 % erniedrigt (vgl. Tab. 3). Die Unterschiede waren bei 6 Pat. (Pat. 1, 3, 4, 7 und 8) signifikant ($P < 0,01$ bis $< 0,001$). Für die Differenz von 22 % der gemeinsamen Mittelwerte aller Pat. vor und nach der Operation war Signifikanz nicht beweisbar ($P > 0,20$).

Die Ausscheidungswerte für Total-17-Hydroxycorticosteroide schwankten zwischen $2,0 \pm 0,86$ mg/24h bei Pat. 11 (57 J., 2 J. in der Postmenopause) und $14,1 \pm 2,24$ mg/24h bei Pat. 8 (52 J., 7 Monate in der Postmenopause). Bezogen auf die altersentsprechende, mittlere Normalausscheidung (vgl. BORTH et al., 1957) schwankte die Ausscheidung zwischen 0,3fachen und 2,3fachen mittleren, altersentsprechenden Normalwerten. Bei 3 Pat. (Pat. 4, 5 und 8) lagen die mittleren Ausscheidungswerte signifikant oberhalb des oberen Vertrauensbereiches und bei einer Pat. (Pat. 11) signifikant unterhalb des unteren Vertrauensbereiches ($P = 0,05$) für gleichalterige Normalindividuen. Bei den übrigen Pat. lagen die mittleren Ausscheidungswerte im oberen (Pat. 3, 7, 9 und 12), mittleren (Pat. 6 und 10), oder unteren (Pat. 1 und 2) Vertrauensbereich ($P = 0,05$)

für gleichalterige, gesunde Frauen (BORTH et al., 1957). Bei 6 von 8 Pat. (Pat. 1,2,3,4,7 und 8) war die mittlere Ausscheidung von Total-17-Hydroxycorticosteroiden nach der Totalexstirpation um Beträge zwischen 15 und 41 % erniedrigt. Die Mittelwertdifferenzen waren bei 4 dieser Pat. (Pat. 1,3,4 und 7) signifikant ($P < 0,05$ bis $< 0,001$). Für die 12 %ige Verringerung der mittleren Ausscheidung aller Pat. nach der Operation war Signifikanz nicht beweisbar ($P > 0,70$).

Chromatographische Fraktionierungen der 17-Ketosteroide wurden bei 10 Pat. vor und bei 8 Pat. nach der Totalexstirpation durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 6 und Abb. 9 und 10 dargestellt.

Die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron war nach der Totalexstirpation bei Pat. 1,3,4,6,7 und 8 deutlich verringert. Für Androsteron ergab sich nur bei Pat. 1 und 4 ein stärkerer postoperativer Abfall, während die Ausscheidung von Aetiocholanolon nach der Operation besonders bei Pat. 1,3,4 und 8 verringert war. Da bei den einzelnen Pat. nur jeweils eine Urinprobe vor und nach der Operation untersucht werden konnte, war eine statistische Prüfung der genannten Unterschiede bei den einzelnen Pat. nicht durchführbar. Es wurde deshalb eine Signifikanzprüfung der mittleren praeoperativen und postoperativen Ausscheidungswerte für die einzelnen 17-Ketosteroidfraktionen aller Pat. vorgenommen. Wie aus Tab. 6 und Abb. 9 und 10 hervorgeht, waren signifikante Unterschiede zwischen den mittleren praeoperativen und postoperativen Ausscheidungswerten weder für die absoluten Mengen noch für die relativen Konzentrationen der Fraktionen beweisbar. Die Gründe dafür dürften in dem relativ geringen Umfang der beiden Kollektive bei gleichzeitig relativ grosser Streuung der Einzelwerte zu suchen sein (vgl. Abb. 9 und 10).

Eine Gegenüberstellung der praeoperativen und postoperativen Ausscheidungswerte für Pregnandiol, 17-Hydroxycortico-

steroide, Total-17-Ketosteroide und Oestron gibt Abb. 11. In der Abb. sind sowohl die mittleren praeoperativen und postoperativen Ausscheidungswerte der einzelnen Pat., als auch die Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung der Gesamtkollektive dargestellt. Wie aus Abb. 11 hervorgeht, sind die kombinierten Mittelwerte für Pregnandiol, 17-Hydroxycortico-steroide und Total-17-Ketosteroide vor und nach der Operation nicht signifikant verschieden, obwohl für die individuellen Mittelwerte einzelner Pat. signifikante Unterschiede bewiesen werden konnten (vgl. Tab. 3). Eine Ausnahme bilden die kombinierten praeoperativen und postoperativen Mittelwerte für die Ausscheidung von Oestron: die Differenz zwischen praeoperativem und postoperativem Mittelwert ist gerade signifikant ($P < 0,05$).

IV. Diskussion

Aus Untersuchungen mit biologischen (PAULSEN, LEACH, SANDBERG, SCHEINFELD & MADDOCK, 1958) und chemischen Methoden (BULBROOK, GREENWOOD, HADFIELD & SCOWEN, 1958) geht hervor, dass Frauen in der natürlichen Postmenopause offenbar signifikant höhere Oestrogenmengen im Urin ausscheiden als oophorektomierte Frauen. Damit korrespondieren Untersuchungen, die bei Frauen nach der Kastration höhere Gonadotropinmengen im Urin nachwiesen, als bei Frauen in der Postmenopause (BUCHHOLZ, 1961; BUCHHOLZ, NOCKE & NOCKE, 1963).

Wie vorliegende Untersuchungen gezeigt haben, war die Oestrogenausscheidung im Urin bei 6 von 8 Frauen mit Corpuscarcinomen in der Postmenopause nach der Entfernung der Ovarien erniedrigt. Obwohl zwischen prae- und postoperativen Ausscheidungswerten mit einer Ausnahme nur geringe Unterschiede bestanden, waren diese in 5 Fällen statistisch signifikant. Auf Grund dieser Befunde ist zu vermuten, dass Menopauseovarien noch zu einer gewissen Biosynthese von Oestrogenen befähigt sind und dass diese geringen Oestrogenmengen durchaus in der Lage sein können, einen hemmenden Ein-

fluss auf die hypophysäre Produktion von Gonadotropinen auszuüben.

Die bei unseren Pat. nachgewiesenen Oestrogenmengen waren in 5 Fällen sehr niedrig, etwa $2 \mu\text{g}/24\text{h}$ oder darunter, in 2 Fällen nur wenig höher, etwa $4 - 8 \mu\text{g}/24\text{h}$ und in einem Fall mit über $38 \mu\text{g}/24\text{h}$ für eine Frau in der Postmenopause relativ hoch (vgl. Tab. 4 und 5). Da die letztgenannte Pat. ihre letzte Regelblutung 7 Monate vor der Untersuchung hatte, ist anzunehmen, dass bei ihr die Menopauseinvolution der Ovarien noch unvollständig war. BULBROOK & GREENWOOD (1957) haben gezeigt, dass in der beginnenden Postmenopause noch eine gewisse zyklische Fluktuation der Oestrogenausscheidung ohne Blutungen vorhanden sein kann.

Der mutmassliche ovarielle Anteil an der Oestrogenausscheidung betrug bei Pat. 1 - 5 (vgl. Tab. 4), gemessen an der Differenz der praeoperativen und postoperativen Werte im Mittel $0,43 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($0,03$ bis $0,89 \mu\text{g}/24\text{h}$). Der extraovarielle, also vermutlich adrenale Anteil ist mit einem Mittel von $0,82 \mu\text{g}/24\text{h}$ ($0,46$ bis $1,43 \mu\text{g}/24\text{h}$) etwa doppelt so hoch. Diese 5 Pat. befanden sich durchschnittlich 6,8 J. (4 bis 10 J.) in der Postmenopause. Die Pat. 6 und 7 (Abb. 6 und 7, Tab. 5), die sich 1 bzw. 9 J. in der Postmenopause befanden, nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihnen eine relativ hohe Oestrogenausscheidung ohne Abfall nach der Ovariectomie bestand. Es ist anzunehmen, dass die von diesen Pat. ausgeschiedenen Oestrogene von durchschnittlich etwa $6 \mu\text{g}/24\text{h}$ praktisch ausschliesslich adrenaler Herkunft waren. Von den etwa $38 \mu\text{g}/24\text{h}$, die von Pat. 8 (vgl. Tab. 5) ausgeschieden wurden, sind anscheinend etwa $28 \mu\text{g}/24\text{h}$ ovarieller und etwa $10 \mu\text{g}/24\text{h}$ adrenaler Herkunft.

Die von gonadenlosen Individuen ausgeschiedenen, extra-gonadalen Oestrogene sind durch ACTH stimulierbar (NATHANSON, ENGEL & KELLEY, 1951; STRONG, BROWN, BRUCE, DOUGLAS, KLOPPER & LORAIN, 1956; BAYER, BREUER & NOCKE, 1958; WEST, DAMAST & PEARSON, 1958; BAYER, BREUER & NOCKE, 1960; NOCKE,

BUCHHOLZ & NOCKE, 1963) und werden deshalb allgemein als "adrenale" Oestrogene bezeichnet, obwohl bisher beim Menschen nicht sicher bewiesen werden konnte, ob es sich dabei um adrenale Sekretionsprodukte oder um adrenale C_{19} -Steroide handelt, die in der Peripherie aromatisiert wurden (vgl. BREUER, 1961).

Hinweise auf eine erhöhte Produktion von Oestrogenen bei Frauen mit Corpuscarcinomen, die auf einen gegenüber gesunden Frauen in der Postmenopause stärkeren Proliferationsreiz auf das Endometrium schliessen lassen, ergeben sich aus vorliegenden Untersuchungen nicht. Die bei unseren Pat. beobachtete Oestrogenausscheidung liegt, mit Ausnahme der bei Pat. 8 beobachteten Werte, innerhalb oder unterhalb der bei Frauen in der Postmenopause gewohnten Ausscheidung (BROWN, 1958; Übersicht vgl. DICZFALUSY & LAURITZEN, 1961). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die von vielen Autoren als ursächlicher oder bedingender Faktor für die Entstehung des Corpuscarcinoms angeschuldigten übersteigerten, oestrogenbedingten Proliferationsreize zum Zeitpunkt der Carcinomdiagnose nicht notwendigerweise fortbestehen müssen, da zwischen Reizeinwirkung und Carcinomentstehung möglicherweise Jahre oder Jahrzehnte vergehen können.

Interessante Gesichtspunkte im Hinblick auf die ovarielle Steroidbiosynthese ergeben sich aus den Resultaten der Pregnandiol-Bestimmungen (vgl. Tab. 3). Bei 6 von 8 totalexstirpierten Pat. ergeben sich im Mittel 0,48 mg/24h (0,12 bis 0,95 mg/24h), die als ovariell bezeichnet werden können. Daraus ergibt sich, dass auch in Abwesenheit eines funktionsfähigen Corpus luteum geringe Mengen von Progesteron durch das Ovar gebildet werden können. Es ist anzunehmen, dass diese als Pregnandiol im Urin ausgeschiedenen Progesteronmengen aus der Biosynthesefolge abgezweigt werden, die über Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on, Progesteron und 17 α -Hydroxyprogesteron zur Produktion von C_{19} - und C_{18} -Steroiden führt. Bemerkens-

wert ist der relativ hohe Anteil ovarieller Pregnan-
diol-vorläufer bei der 60-jährigen Pat. 7 (vgl. Abb. 7), bei der
ausserdem nach der Totalexstirpation signifikante Verringe-
rungen der Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden und
17-Ketosteroiden beobachtet wurden. Bei dieser Pat. war,
wie aus Tab. 6 hervorgeht, unter den einzelnen 17-Keto-
steroid-Fraktionen Dehydroepiandrosteron postoperativ am
stärksten erniedrigt. Wesentlich grösser als der ovarielle
war bei den genannten Pat. der adrenale Anteil der Preg-
nandiolausscheidung: er betrug im Mittel 0,79 mg/24h
mit einer Schwankung von 0,22 bis 1,23 mg/24h. Der höchste
Wert (1,23 mg/24h) wurde bei Pat. 5 beobachtet (vgl. Abb. 5),
welche ausserdem signifikant über der Norm liegende Mengen
von 17-Hydroxycorticosteroiden sowie im oberen Normbereich
liegende Mengen von Total-17-Ketosteroiden im Urin aus-
schied.

Die Beobachtung einer signifikant über der oberen Alters-
norm liegenden Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden
bei 3 unserer Pat. war überraschend. Bei der Interpretation
dieser Befunde ist zu berücksichtigen, dass in dieser Steroid-
gruppe nicht nur Nebennierenrindenhormone bzw. deren Metaboliten,
sondern auch Substanzen gonadaler und ggf. plazentarer Her-
kunft erfasst werden. Dazu gehören alle am C-Atom 17 durch
eine α -ständige Hydroxygruppe substituierten Pregnanderivate
ohne Sauerstofffunktion an den C-Atomen 11 und 21, wie z.B.
17 α -Hydroxypregnenolon, 17 α -Hydroxyprogesteron und 17 α -
Hydroxypregnanolon bzw. die gesättigten Metaboliten dieser
Steroide. Ein Vergleich der praeoperativen und postoperativen
Werte für 17-Hydroxycorticosteroide ergibt eine verminderte
Ausscheidung dieser Substanzen nach der Totalexstirpation
bei 6 von 8 Pat. um einen mittleren Betrag von 3,2 mg/24h
(1,0 bis 5,3 mg/24h). Diese, mutmasslich der ovariellen
Biosynthese entstammenden Steroidmengen, erreichen bei 3
Pat. (Pat. 3,4 und 7) erstaunlich hohe Beträge (4,8, 5,3 und
4,6 mg/24h); daraus kann bei diesen Pat. eine für das Alter

ungewöhnlich hohe ovarielle Steroidproduktion vermutet werden. Betrachtet man die bei diesen 3 Pat. nach der Entfernung der Ovarien noch bestehende adrenale Ausscheidung von 17-Hydroxycorticosteroiden (8,2, 8,4 und 6,7 mg/24), so ergibt sich bei allen Pat. immer noch eine über der mittleren Altersnorm liegende Ausscheidung (vgl. BORTH et al., 1957). Die bei den genannten Pat. nach der Entfernung der Ovarien noch ausgeschiedenen Mengen an 17-Hydroxycorticosteroiden betrugen im Mittel 7,1 mg/24h (3,5 bis 12,0 mg/24h); dieser Wert entspricht, bezogen auf das mittlere Alter dieser Pat. (57 J.), einem mittleren Normalwert.

Die mutmassliche ovarielle Produktion von Vorläufern der im Urin ausgeschiedenen 17-Ketosteroide bei 6 von 8 Pat. (vgl. Tab. 3), indirekt ermittelt durch die Verringerung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung nach der Operation, ergibt ein noch auffälligeres Bild. Die Unterschiede vor und nach der Entfernung der Ovarien sind bei 5 dieser Pat. (Pat. 1, 3, 4, 7 und 8) signifikant. Die Unterschiede erreichen die erstaunlichen Beträge von 3,1 bis 6,1 mg/24h. Der Mittelwert aller 6 Pat. beträgt 3,7 mg/24h (0,3 bis 6,1 mg/24h). Es ist zu vermuten, dass es sich auch bei diesen ovariellen C_{19} -Steroiden um Metaboliten handelt, die aus der oben genannten Biosynthese-Folge nach Abspaltung der C_{21} -Seitenkette durch C_{21} -Desmolasen abgezweigt wurden. Die nach der Operation bei diesen 6 Pat. noch bestehende Restausscheidung von 17-Ketosteroiden beträgt im Mittel 5,5 mg/24h (2,1 bis 8,5 mg/24h). Bei Vergleich dieser der Nebennierenrinde zuzuschreibenden 17-Ketosteroid-Mengen mit den mittleren altersentsprechenden Normalwerten ergibt sich, dass auch nach Abzug der ovariellen Fraktion noch Ausscheidungswerte beobachtet werden, die mit einer Ausnahme (Pat. 3) sämtlich oberhalb der mittleren, altersentsprechenden Norm liegen. Lediglich bei Pat. 3 liegt die adrenale 17-Ketosteroid-Fraktion (2,1 mg/24h) signifikant unterhalb der mittleren Altersnorm.

Da eine statistische Auswertung der Ergebnisse der chromatographischen Fraktionierung der 17-Ketosteroide aus den früher genannten Gründen nicht durchführbar war, können die dabei gewonnenen Resultate nur sehr bedingt für eine Zuordnung der mutmasslich ovariellen Ketosteroid-Anteile zu bestimmten Fraktionen herangezogen werden. Lediglich für Dehydroepiandrosteron (mittlerer postoperativer Abfall von 0,54 mg/24h) und für Aetiocholan-3 α -ol-17-on (mittlerer postoperativer Abfall von 1,06 mg/24h) lässt sich mit Vorbehalt eine ovarielle Produktion vermuten.

V. Zusammenfassung:

Bei 12 Pat. in der Postmenopause mit Adenocarcinom (11 Pat.) bzw. adenomatöser Hyperplasie des Endometriums (1 Pat.) wurden die Ausscheidung von Oestrogenen, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Ketosteroiden (17-KS), 17-Ketosteroid-Fraktionen und Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) im Urin vor (12 Pat.) und nach (8 Pat.) der Totalexstirpation von Uterus und Adnexen untersucht. Die Ausscheidungswerte vor und nach der Operation wurden mit Hilfe des t-Testes verglichen. Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei 6 von 8 untersuchten Pat. wurde nach der Operation eine erniedrigte Oestrogenausscheidung beobachtet. Die Unterschiede waren in 5 Fällen statistisch signifikant. Bei allen untersuchten Pat. wurden auch nach der Entfernung der Ovarien noch Oestrogene im Urin nachgewiesen.
2. Bei 6 von 8 Pat. war die postoperative Ausscheidung von PD im Urin um einen mittleren Betrag von etwa 0,5 mg/24h erniedrigt. Die Unterschiede waren in 5 Fällen signifikant.
3. Bei 6 von 8 Pat. wurde eine postoperativ verringerte Ausscheidung von 17-OHCS beobachtet. Der postoperative Abfall betrug im Mittel ca. 3 mg/24h und war bei 4 von 6 Fällen statistisch signifikant.

4. Bei 6 von 8 Pat. war die postoperative Ausscheidung von Total-17-KS um einen mittleren Betrag von 3,7 mg/24h erniedrigt. Die Unterschiede waren bei 5 von 6 Fällen statistisch signifikant.
5. Die mittlere Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron und von Aetiocholan-3 α -ol-17-on war bei 10 Pat. vor der Operation um etwa 0,5 mg/24h bzw. um 1 mg/24h höher als die mittlere postoperative Ausscheidung bei 8 dieser Frauen; Signifikanz war für diese Unterschiede nicht beweisbar.

Aus den Ergebnissen ergeben sich Hinweise auf eine unerwartet hohe Kapazität des Postmenopauseovars für die Biosynthese von Steroiden. Hinweise auf eine erhöhte Produktion von Oestrogenen bei Frauen mit Corpuscarcinomen, die auf einen gegenüber gesunden Frauen in der Postmenopause stärkeren Proliferationsreiz auf das Endometrium schliessen lassen, ergeben sich aus vorliegenden Untersuchungen jedoch nicht.

VI. Literaturverzeichnis

- Adlercreutz, H. (1962): Studies on oestrogen excretion in human bile.
Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 72
- Appleby, J.I.,
G. Gibson,
J.K. Norymberski &
R.D. Stubbs (1955): Indirect analysis of corticosteroids.
1. The determination of 17-hydroxy-corticosteroids.
Biochem. J., 60, 453
- Attramadal, A. (1962): Hypophysis versus hypothalamus as target organ for the inhibitory effect of oestrogenic hormones- results of experiments using autoradiography and liquid scintillation counting.
Acta endocr. (Kbh.), Suppl. 67, 134
- Attramadal, A. (1965): Distribution and site of action of oestradiol in the brain and pituitary gland of the rat following intramuscular administration
Proc. 2nd Internat. Congr. Endocrinol., London, 1964.
Internat. Congress Series No. 83, Excerpta Medica Found., Part I, p. 612, Amsterdam
- Bauer, K.H. (1949): Über Syn- und Anticarcinogenese.
Klini Wschr., 27, 118
- Bauer, K.H. (1963): Das Krebsproblem, 2. Aufl.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg
- Bauld, W.S. (1954): Some errors in the colorimetric estimation of oestriol, oestrone and oestradiol by the KOBER reaction.
Biochem. J., 56, 426
- Bauld, W.S. (1955): Separation of oestrogens in urinary extracts by partition chromatography.
Biochem. J., 59, 294
- Bauld, W.S. (1956): A method for the determination of oestriol, oestrone, and oestradiol-17 β

in human urine by partition chromatography and colorimetric estimation.
Biochem. J., 63, 488

Bayer, J.M., H.Breuer
& W. Nocke (1958):

Die Ausscheidung der Oestrogene im Urin beim Mammacarcinom vor und nach Ovariektomie sowie in spontaner Postmenopause. Ein Beitrag zur Frage der adrenalen Oestrogene.
Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 288, 84

Bayer, J.M., H.Breuer
& W. Nocke (1960):

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluss LH- und FSH-wirksamer Präparate sowie von ACTH auf die Nebennierenrindenfunktion, insbesondere auf die adrenalen Oestrogene bei ovariectomierten Frauen.
Klin. Wschr., 38, 1143

Borth, R. (1952):

The chromatographic method for the determination of urinary pregnanediol. CIBA Foundation colloquia on Endocrinology, 2, 45

Borth, R. (1957):

Steroids in human blood.
Vitamins and Hormones, 15, 259

Borth, R., A. Linder
& A. Riondel (1957):

Urinary excretion of 17-hydroxy-corticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjects, in relation to sex, age, body weight and height.

Acta endocr. (Kbh.), 25, 33

Breuer, H. (1959):

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet des Oestrogen-Stoffwechsels.

Breuer, H. (1960):

Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.), 9, 667
Vorkommen, Biogenese und Stoffwechsel der Oestrogene.
Z. Vitam.-Horm.-u.Fermentforsch., 11, 182

- Breuer, H. (1961): Biochemische Untersuchungen bei hormonempfindlichen Geschwülsten.
In: Symposion über Krebsprobleme, herausgeg. von G.K. Ober, H.M. Rauen, J. Schoenmackers & J. Zander, Springer-Verl., Berlin, Göttingen, Heidelberg; p. 62
- Breuer, H. (1962): The metabolism of the natural estrogens. Vitamins and Hormones, 20, 285
- Breuer, H. & W. Nocke (1966): Hormonbestimmungen.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg-Thieme-Verl., Stuttgart (im Druck)
- Breuer, H., W. Nocke, G. Geissler & F.L. Klin. Wschr., 35, 672
- Mitchell (1957):
- Brown, J.B. (1952): Some observations on the KOBER colour and fluorescence reactions of the natural oestrogens.
J. Endocrin., 8, 196
- Brown, J.B. (1955): A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine.
Biochem. J., 60, 185
- Brown, J.B. (1958): Urinary oestrogen excretion in the study of mammary cancer.
In: Endocrine aspects of breast cancer, ed. by A.R. Currie, F. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh a. London; p. 197
- Brown, J.B. & H.A.F. Blair (1960): A method for the determination of very small amounts of oestrone in human urine.
J. Endocrin., 20, 331
- Brown, J.B., R.D. Bulbrook & F.C. Greenwood (1957a): An evaluation of a chemical method for the estimation of oestriol, oestrone and oestradiol-17 β in human urine.
J. Endocrin., 16, 41

Brown, J.B., R.D. Bulbrook & F.C. Greenwood
(1957b):

An additional purification step for a method estimating oestriol, oestrone and oestradiol-17 β in human urine.

J. Endocrin., 16, 49

Brown, J.B., R. Keller & G.D. Matthew
(1959):

Preliminary observations on urinary oestrogen excretion in certain gynaecological disorders.

J. Obstetr. Gynaec. Brit. Emp., 66, 177

Brown, J.B., A. Klopfer & J.A. Loraine
(1958):

The urinary excretion of oestrogens, pregnenediol and gonadotrophins during the menstrual cycle.

J. Endocrin., 17, 401

Buchholz, R. (1956): Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der gonadotropen Hypophysenhormone FSH und ICSH im mensuellen Cyclus.
Z. ges. exp. Med., 128, 219

Buchholz, R. (1961): Die Harngonadotropine bei weiblichen Genital-Carcinomen und ihre Beeinflussung durch Verabfolgung von Keimdrüsenhormonen.
In: Symposion über Krebsprobleme, herausgeg. von K.G. Ober, H.M. Rauen, J. Schoenmackers & J. Zander, Springer-Verl., Berlin, Göttingen, Heidelberg; p. 80

Buchholz, R., L. Dibbelt & W. Schild
(1954):

Über die Bildung des Progesterons im mensuellen Zyklus.

Geburtsh. u. Frauenheilk., 14, 620

Buchholz, R., L. Nocke & W. Nocke (1962):

Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Äthinylnortestosteron bei der Unterdrückung der Ovulation.

Geburtsh. u. Frauenheilk., 22, 923

- Buchholz, R.,
L. Nocke & W. Nocke
(1963): Über die Ausscheidung von Keimdrüsensteroiden, Nebennierenrindensteroiden und hypophysären Gonadotropinen bei "testikulärer Feminisierung".
Arch. Gynäk., 198, 412
- Buchholz, R., L. Nocke
& W. Nocke (1964): The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadotropins, estrogens, and pregnanediol in women in the postmenopause and during the menstrual cycle.
Internat. J. of Fertil., 9, 231
- Bulbrook, R.D. & F.C.
Greenwood (1957): Persistence of urinary oestrogen excretion after oophorectomy and adrenalectomy.
Brit. med. J., i, 662
- Bulbrook, R.D., F.C.
Greenwood & P.C.
Williams (1957): Comparison of biological and chemical estimations of urinary oestrogens.
I. Urine from normal men and women and a eunuch.
J. Endocrin., 15, 206
- Bulbrook, R.D., F.C.
Greenwood & P.C.
Williams (1960): Comparison of biological and chemical estimations of urinary oestrogens.
II. Urine from patients with breast cancer maintained on cortisone after oophorectomy-adrenalectomy or hypophysectomy.
J. Endocrin., 20, 220
- Bulbrook, R.D., F.C.
Greenwood, G.J. Hadfield
& E.F. Scowen (1958): Oophorectomy in breast cancer. An attempt to correlate clinical results with

oestrogen production.

Brit. med. J., ii, 7

Butenandt, A. (1950): Zur physiologischen Bedeutung des Follikel-
hormons und der östrogenen Wirkstoffe für
die Genese des Brustdrüsenkrebses und
die Therapie des Prostata-Karzinoms.
Dtsch. med. Wschr., 75, 5

Callow, N.H., R.K.

Callow & C.W. Emmens
(1938):

Colorimetric determination of substances
containing the grouping $-CH_2-CO-$ in urine
extracts as an indication of androgen
content.

Biochem. J., 32 1312

Corscaden, J.A. &

S.B. Gusberg (1947):

The background of cancer of the corpus.
Am. J. Obstetr. Gynec., 53, 419

Dibbelt, L. & R.

Buchholz (1953):

Beziehungen zwischen der Ausscheidung
von Pregnandiol im mensuellen Zyklus
und dem histologischen Bild des Endome-
triums sowie des Ovars.

Geburtsh. u. Frauenheilk., 13, 604

Dibbelt, L. & P. Hart-
mann (1961):

Carcinomschlüssel.

Eigendruck der Frauenklinik der Medizinischen
Akademie, Düsseldorf.

Diczfalusy, E. (1955): Experimental verification of the assump-
tion underlying the colour correction
equation of ALLEN.

Acta endocr. (Khb.), 20, 216

Diczfalusy, E. (1957): Chemical determination of oestrogens
in the urine.

Acta endocr. (Khb.), Suppl. 31, 11

Diczfalusy, E. & Ch.

Lauritzen (1961):

Oestrogene beim Menschen.

Springer-Verl., Berlin, Göttingen, Heidel-
berg

- Diddle, A.W. (1952): Granulosa- and theca-cell ovarian tumors: Prognosis.
Cancer, 5, 215
- Dodds, C. (1944): Hormones and cancer.
Vitamins and Hormones, 2, 353
- Druckrey, H. (1936): Hormone und Krebs.
Dtsch. med. Wschr., 62, 717
- Fotherby, K. (1964): The biochemistry of progesterone.
Vitamins and Hormones, 22, 153
- Fukushima, M., V.C.
Stevens, C.L. Gantt &
N. Vorys (1964): Urinary FSH and LH excretion during the normal menstrual cycle.
J. clin. Endocr., 24, 205
- Gallagher, T.F., S.
Kraychy, J. Fishman,
J.B. Brown & G.F. Mar-
rian (1958): A comparison of methods for the analysis of estrone, estradiol, and estriol in extracts of human urine.
J. biol. Chem., 233, 1093
- Gardner, W.U. (1947): Studies on steroid hormones in experimental carcinogenesis.
Recent Progr. Horm. Res., 1, 217
- Greep, R.O., H.B. van
Dyke & B.F. Chow (1942): Gonadotropins of the swine pituitary. I. Various biological effects of purified thy lakentrin (FSH) and pure metakentrin (ICSH).
Endocrinology, 30, 635
- Hertig, A.T. & S.C.
Sommers (1949): Genesis of endometrial carcinoma.
Cancer, 2, 946
- Hohlweg, W. (1934): Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit grossen Dosen von Follikelhormon.
Klin. Wschr., 13, 92

Jackson, R.L. &

M.B. Dockerty (1957): The Stein-Leventhal-Syndrome: Analysis of 43 cases with special reference to association with andometrial carcinoma. Am. J. Obstetr. Gynec., 73, 161

Kaufmann, C. & E. Stein-

kamm (1936): Über die Wirkung fortgesetzter Zufuhr unphysiologischer Mengen Follikelhormon auf das Genitale weiblicher Ratten. Arch. Gynäk., 162, 553

Kaufmann, C. & E. Stein-

kamm (1938): Über die Wirkung unphysiologischer Mengen Keimdrüsenhormon auf das Genitale weiblicher kastrierter Ratten. Arch. Gynäk., 165, 358

Kaufmann, C., H.A. Mül-

ler, A. Butenandt & H.

Friedrich-Frekssa (1949): Experimentelle Beiträge zur Bedeutung des Follikelhormons für die Carcinomentstehung.

Z. Krebsforsch., 56, 482

Kellie, A.E. & A.P.

Wade (1957): The analysis of urinary 17-oxosteroids by gradient elution. Biochem. J., 66, 196

Klopper, A.I. (1962): Pregnanediol and pregnanetriol. In: Methods in hormone research, Vol. I, Chemical determination, herausgeg. von R.I. Dorfman, Academic Press, New York a. London; p. 139

Klopper, A.I. & E.A.

Michie (1956): The excretion of urinary pregnanediol after the administration of progesterone. J. Endocrin., 13, 360

Klopper, A.I., E.A.

Michie & J.B.Brown

(1955): A method for the determination of urinary pregnanediol J. Endocrin., 12, 209

- Kober, S. (1931): Eine kolorimetrische Bestimmung des Brunsthormons (Menformon).
Biochem. Zschr., 239, 209
- Kober, S. (1938): The colorimetric estimation of the oestrogenic hormones. II. Oestrone.
Biochem. J., 32, 357
- Kupfermann, H.S., J.A.
Epstein, M.H.G. Blatt
& A. Stone (1958): Induction of ovulation in the human: Therapeutic and diagnostic importance.
Am. J. Obstetr. Gynec., 75, 301
- Lacassagne, A. (1939): Les rapports entre les hormones sexuelles et la formation du cancer.
Erg. Vit. u. Hormonforsch., 2, 259
- Lacassagne, A. (1950): Les cancers produit par des substances chimiques endogènes.
Masson, Paris.
- Larson, J.A. (1954): Estrogens and endometrial carcinoma.
Obstetr. & Gynec., 3, 1
- Levin, L. & H.H. Tyn-
dale (1937): The quantitative assay of "follicle stimulating" substances.
Endocrinology, 21, 619
- Loeb, L. (1919): Further investigations on the origin of tumors in mice. VI. Internal secretion as a factor in the origin of tumors.
J. med. Res., 40, 477
- Marrian, G.F. (1956): Oestrogen methodology.
Report on B.E.C.C. Conference,
12th - 14th June, London
- Marrian, G.F. (1959): The biochemistry of the oestrogenic hormone.
In: Proceed. 4th Internat. Congr. Biochem., Vol, Biochemistry of steroids, ed by E. Mosettig, Pergamon Press, London; p. 208

McArthur, J.W.,

J. Worcester & F.M.

Ingersoll (1958):

The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity during the normal menstrual cycle.

J. clin. endocrinol., 18, 1186

Nathanson, I.T.(1947a):The relationship of hormones to diseases of the breast.

In: Endocrinology of neoplastic diseases. A symposium by 18 authors, ed by G.H. Twombly & G.T. Pack, Oxford University Press, New York; pp. 138-178

Nathanson, I.T.(1947b):Endocrine aspects of human cancer.

Rec. Progr. Horm. Res., 1, 261

Nathanson, I.T., L.L.

Engel & R.M. Kelley

(1951):

The effect of ACTH on the urinary excretion of steroids in neoplastic disease.

In: Proceed. 2nd ACTH-Conference, ed by J.R. Mote, The Blakiston Co., New York; p. 54

Nocke, W. (1961):

A study of the colorimetric estimation of oestradiol-17 β , oestradiol-17 α , oestrone, oestriol and 16-epi-oestriol by the KOBER reaction.

Biochem.J., 78, 593

Nocke, W. & H. Breuer (1963):

Eine chemische Methode zur Bestimmung von 16-epi-Oestriol im Urin des Menschen.

Acta endocr.)Khb.), 44, 47

Nocke, W., R. Buch-

holz & L. Nocke (1963):Über die Ausscheidung von Keimdrüsensteroiden, Nebennierenrindensteroiden und hypophysären Gonadotropinen bei Gonadendysgenese.

Arch. Gynäk., 198, 480

- Norymberski, J.K.,
R.D. Stubbs & H.F.
West (1953): Assessment of adrenocortical activity
by assay of 17-ketogenic steroids in
urine.
Lancet, I, 1276.
- Parlow, A.F. (1961): Bio-assay of pituitary luteinizing
hormone by depletion of ovarian ascor-
bic acid.
In: Human pituitary gonadotropins, ed.
by A. Albert, Ch. C. Thomas Publ.,
Springfield, III.; p. 300
- Paulsen, C.A., R.B.
Leach, H. Sandberg,
S. Sheinfeld & W.
Maddock (1958): Function of the postmenopausal ovary.
Comparison of urinary estrogen and
gonadotropin excretion and response to
administration of FSH in postmenopausal
and ovariectomized women.
J. Am. Geriat. Soc., 6, 803
- Pearson, O.H., M.C. Li,
J.P. Mac Lean, M.B.
Lipsett & C.D. West
(1955): Management of metastatic mammary cancer.
J. Amer. Med. Ass., 159, 1701
- Randall, C.L. (1945): Recognition and management of the
women predisposed to uterine adenocar-
cinoma.
J. Amer. Med. Ass., 127, 20
- Schröder, R. (1922): Granulosazelltumor des Ovars mit glan-
dulärzystischer Hyperplasie des Endo-
metriums und beginnendem Karzinom auf
diesem Boden.
Zbl. Gyn., 46, 195
- Shimkin, M.B. (1945): Hormones and mammary cancer in mice.
In: A symposium on mammary tumors in
mice by members of the staff of the
National Cancer Institute, ed. by F.R.

- Moulton, Washington; pp. 85 - 122
- Short, R.V. (1961): Progesterone.
In: Hormones in blood, ed. by C.H. Gray &
A.L. Bacharach, Academic Press, New
York a. London; p. 379
- Steelman, S.L. & F.M.
Pohley (1953): Assay of the follicle stimulating hormone
based on the augmentation with human
chorionic gonadotropin.
Endocrinology, 52, 604
- Strong, J.A., J.B.
Brown, J. Bruce, M.
Douglas, A.I. Klopfer
& J.A. Loraine (1956): Sex-hormone excretion after bilateral
adrenalectomy and oophorectomy in
patients with mammary carcinoma.
Lancet, ii, 955
- Swelheim, T. (1965): The influence of a single high dose of
oestradiol benzoate on the ICSH-content
in the serum of gonadectomized male and
female rats.
Acta endocr. (Kbh.), 49, 231
- Taymor, M.L. (1961): Excretion of follicle stimulating hormone
and interstitial-cell stimulating hor-
mone in different phases of the normal
menstrual cycle.
J. clin. endocrinol., 21, 976
- Twombly, G.H., S. Schei-
ner & M. Levitz (1961): Endometrial cancer, obesity and estro-
genic excretion in women.
Am. J. Obstetr. Gynec., 82, 424
- West, C.D., B. Damast
& O.H. Pearson (1958): Adrenal estrogens in patients with
metastatic breast cancer.
J. clin. Invest., 37, 341
- Zander, J. (1954): Progesterone in human blood and tissues.
Nature (Lond.), 174, 406

- Zander, J. (1962): Progesterone.
In: Methods in Hormone Research, Vol. I,
Chemical Determinations, ed. by R.I.
Dorfman, Academic Press, New York a.
London; p. 91
- Zander, J. & T.R. Forbes (1957): Diskussionsbemerkungen zu : Davis, M.E.
& J. Plotz, The metabolism of progesterone and its clinical use in pregnancy;
p. 347.
Recent Progr. Horm. Res., 13, 379, 380
- Zander, J., T.R. Forbes, A.M. von Münstermann & R. Neher (1958): Δ^4 -3-ketopregnene-20 α -ol and Δ^4 -3-ketopregnene-20 β -ol, two naturally occurring metabolites of progesterone; isolation, identification, biologic activity and concentration in human tissue.
J. clin. endocrinol., 18, 337
- Zander, J., T.R. Forbes, R. Neher & P. Des-saulles (1957): Über biologisch aktive Progesteronmetaboliten im menschlichen Organismus.
Klin. Wschr., 35, 143
- Zimmermann, W. (1935): Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem., 233, 257
- Zimmermann, W., H.U. Anton & D. Pontius (1952): Die Eliminierung störender Chromogene bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide mit m-Dinitrobenzol.
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem., 289, 91

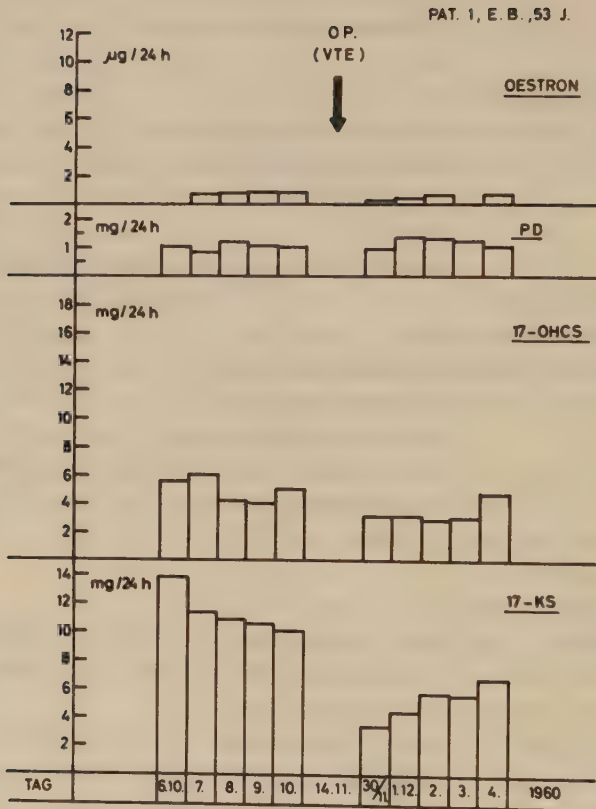


Abbildung 1.

Ausscheidung von Oestron, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) im Urin bei Pat. 1 vor und nach der vaginalen Total-exstirpation (VTE).



Abbildung 2.

Ausscheidung von Oestron, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) im Urin bei Pat. 2 vor und nach der vaginalen Totalexstirpation (VTE).

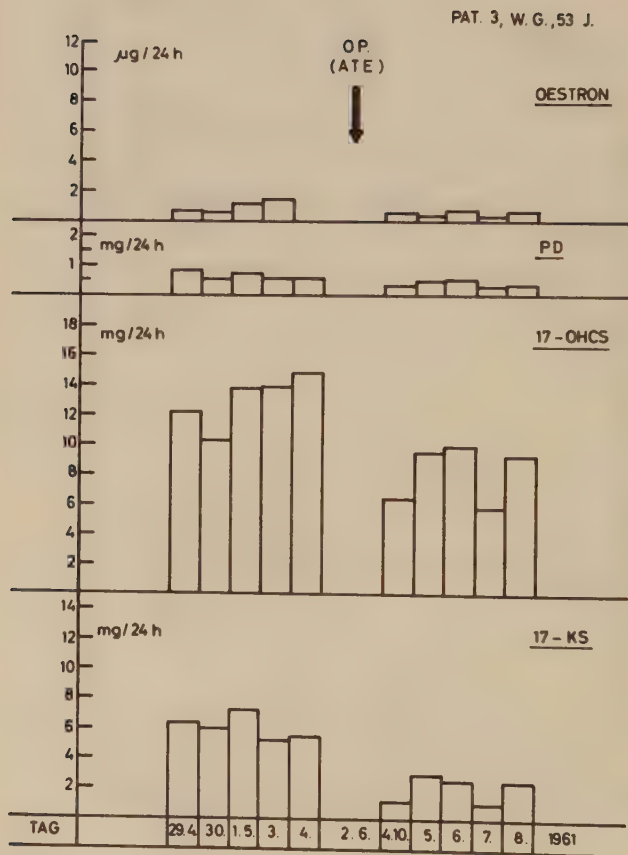


Abbildung 3.

Ausscheidung von Oestron, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) im Urin bei Pat. 3 vor und nach der abdominalen Totalexstirpation (ATE).

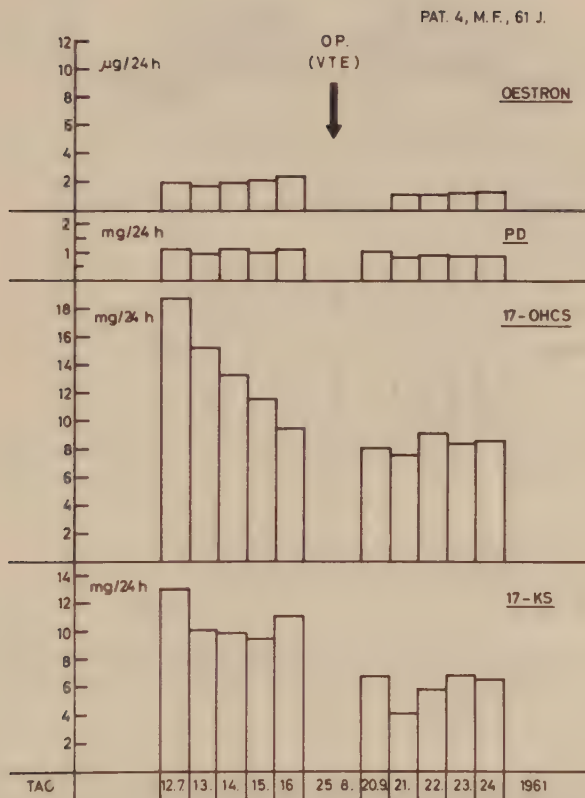


Abbildung 4.

Ausscheidung von Oestron, Pregnan- 3α , 20α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) im Urin bei Pat. 4 vor und nach der vaginalen Total-exstirpation (VTE).

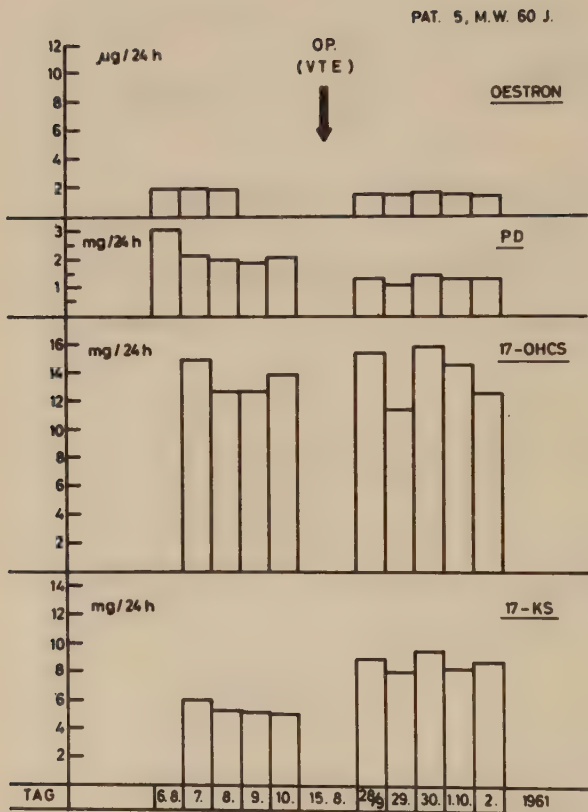


Abbildung 5.

Ausscheidung von Oestron, Pregnan-3 α ,20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) im Urin bei Pat. 5 vor und nach der vaginalen Total-exstirpation (VTE).

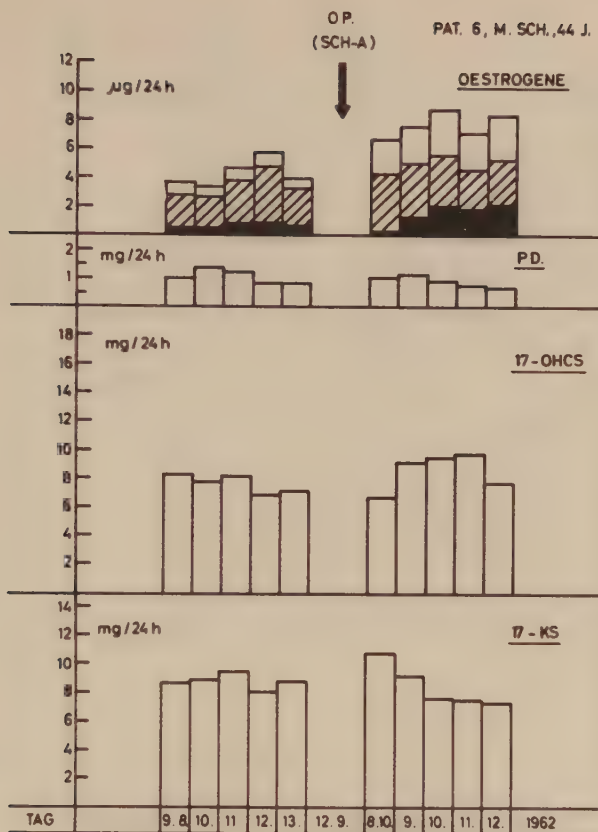
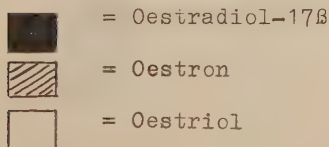


Abbildung 6.

Ausscheidung von Oestron, Oestradiol-17 β , Oestriol, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) bei Pat. 6 vor und nach der vaginalen Radikaloperation nach Schauta-Amreich (SCH-A).



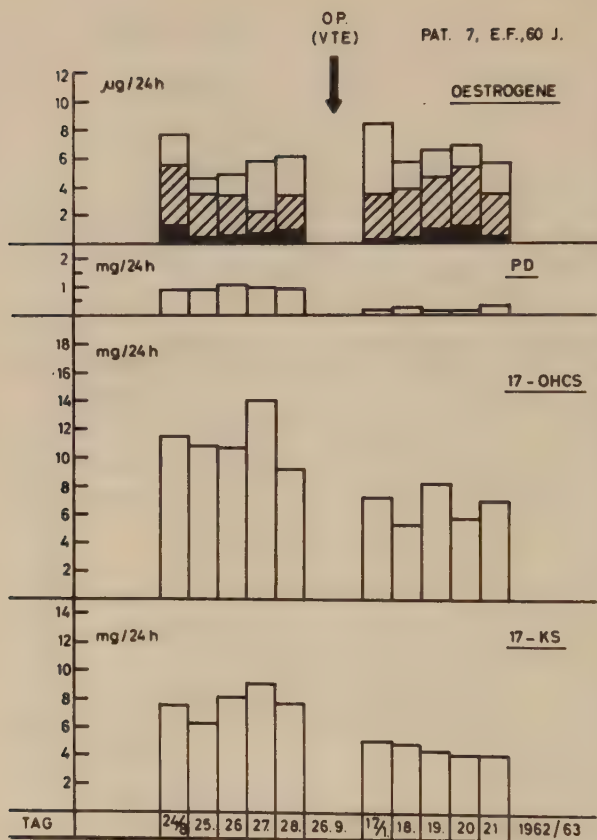


Abbildung 7.

Ausscheidung von Oestron, Oestradiol-17 β , Oestriol, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) bei Pat. 7 vor und nach der vaginalen Totalexstirpation (VTE).



= Oestradiol-17 β



= Oestron



= Oestriol

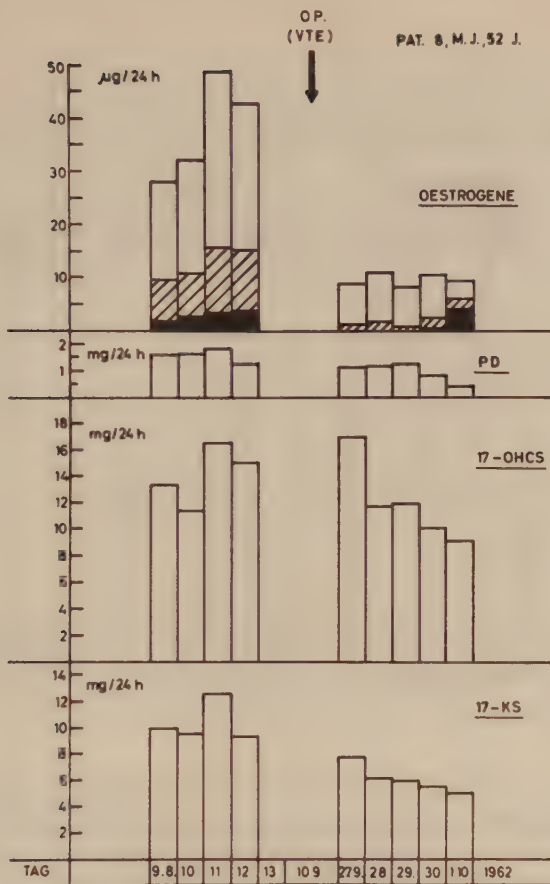
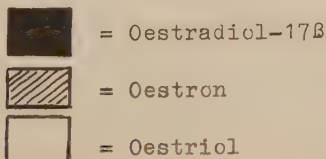


Abbildung 8.

Ausscheidung von Oestron, Oestradiol-17 β , Oestriol, Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Total-17-Ketosteroiden (17-KS) bei Pat. 8 vor und nach der vaginalen Totalexstirpation (VTE).



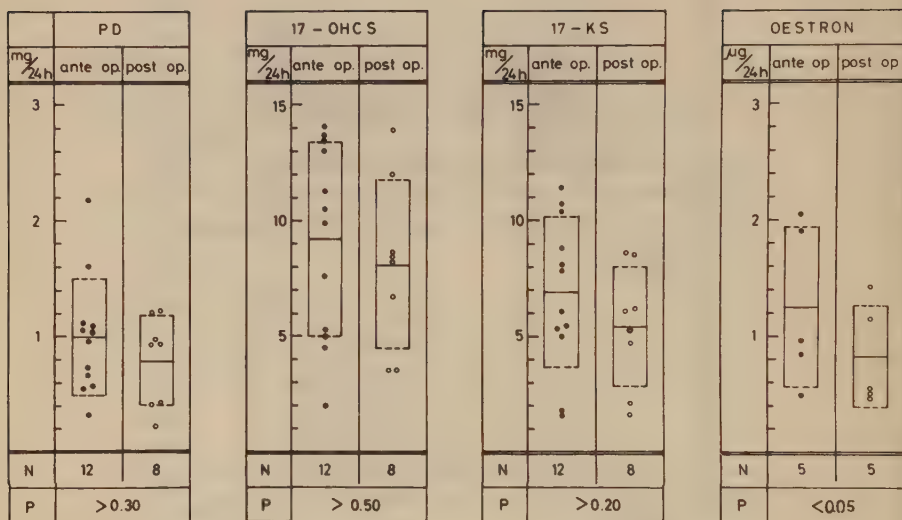


Abbildung 9.

Ausscheidung (in mg/24h) von Androstan-3,17-dion + Aetiocholan-3,17-dion (DIONE), Dehydroepiandrosteron (DHA), Androsteron (ANDRO), Aetiocholan-3 α -ol-17-on (AETIO), Total-11-Oxy-17-Ketosteroiden (11-OXY) und heiße-Säure-hydrolysierbaren 17-Ketosteroiden (HS) im Urin vor (Pat. 1-8,10,11) und nach (Pat. 1-8) der Operation (nähere Einzelheiten vgl. Legende zu Tab. 6).

$$\left[\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} \right] = \bar{x} \pm s$$

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung t

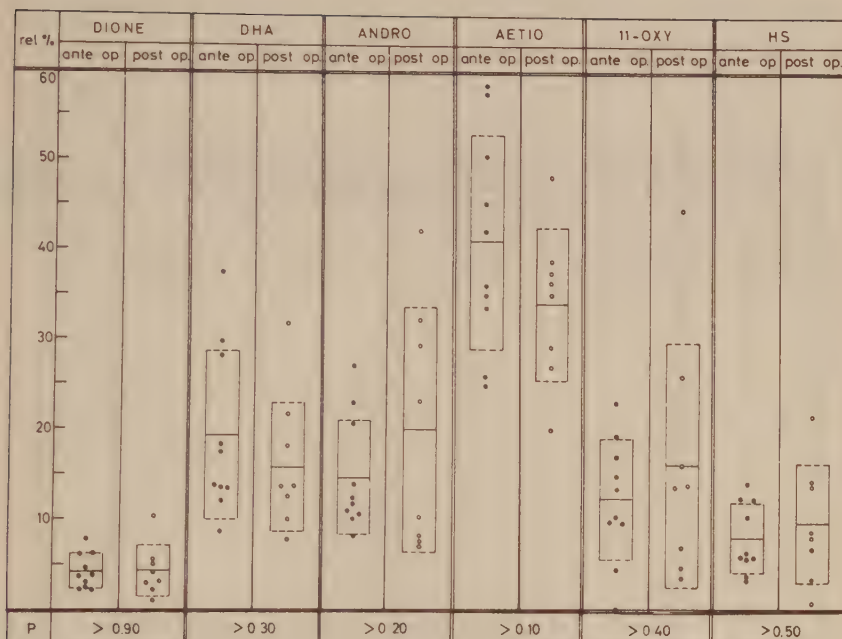


Abbildung 10.

Ausscheidung (in % der Total-17-Ketosteroide) von Androstan-3,17-dion + Aetiocholan-3,17-dion (DIONE), Dehydroepiandrosteron (DHA), Androsteron (ANDRO), Aetiocholan-3 α -ol-17-on (AETIO), Total-11-Oxy-17-Ketosteroiden (11-OXY) und heisse Säure-hydrolysierbaren 17-Ketosteroiden im Urin vor (Pat. 1-8,11,11) und nach der (Pat. 1-8) der Operation (nähere Einzelheiten vgl. Legende zu Tab. 6).

$$\begin{bmatrix} - \\ - \\ - \end{bmatrix} = \bar{x} \pm s$$

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung t

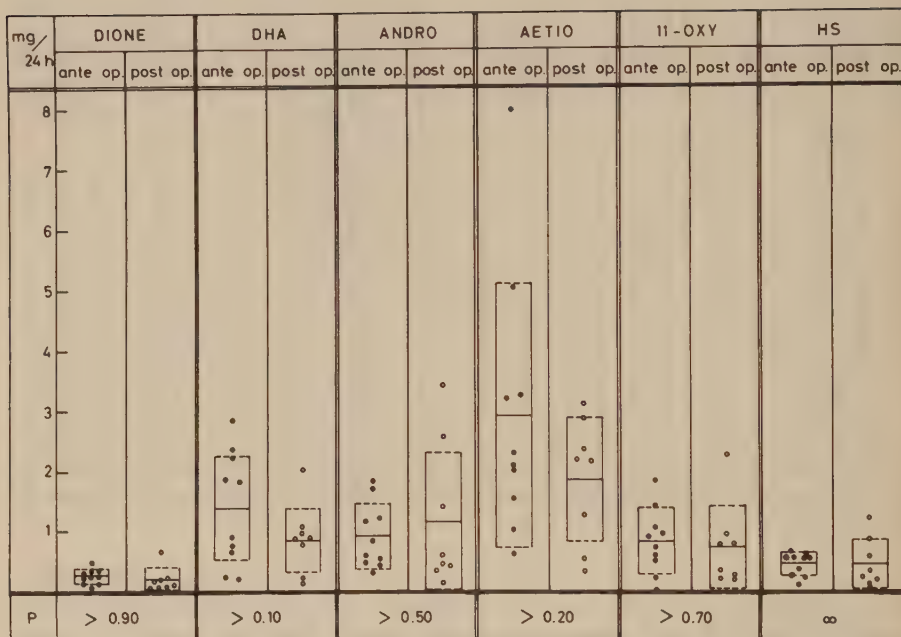


Abbildung 11.

Ausscheidung von Pregnan-3 α ,20 α -diol (PD), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS), Total-17-Ketosteroiden (17-KS) und Oestron im Urin vor (Pat. 1-12) und nach (Pat. 1-8) der Operation.

$$\left[\begin{array}{c} - \\ - \end{array} \right] = \bar{x} \pm s$$

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung t

Tabelle 1.

Biographische Daten von 14 Patientinnen mit Carcinoma corporis uteri.

Fußnoten:

- 1) Radium-Menolyse wegen glandulär-cystischer Hyperplasie
- 2) Dauer der cyclischen Blutungen
- 3) Zeit zwischen Menarche und Diagnostizierung des Carcinoms
- 4) Zeit zwischen Eintritt der Menopause und Diagnostizierung des Carcinoms

Tabelle 1

Pat. Nr.	Name Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Alter (in Ja	
				A Eintritt der Menarche	B Eintritt Menopaus
1	E.B. 53 J.	153	54,0	14 J.	48 J.
2	E.W. 63 J.	152	90,0	16 J.	53 J.
3	W.G. 53 J.	163	80,0	12 J.	49 J.
4	M.F. 61 J.	171	77,5	14 J.	52 J.
5	M.W. 60 J.	163	90,8	14 J.	54 J.
6	M.Sch. 44 J.	172	68,8	10 J.	43 J.
7	E.F. 60 J.	160	80,0	11 J.	51 J.
8	M.J. 52 J.	163	112,6	12 J.	52 J.
9	P.J. 61 J.	170	70,0	14 J.	53 J.
10	H.G. 67 J.	159	66,0	16 J.	42 J.
11	M.H. 57 J.	161	58,4	16 J.	55 J.
12	M.Sch. 62 J.	159	63,8	14 J.	53 J.
13	A.F. 67 J.	162	70,0	12 J.	51 J.
14	K.A. 63 J.	161	73,0	11 J.	53 J.
$\bar{x}$	58,8	162,1	75,4	13,3	50,6
s	6,4	5,9	15,1	2,0	3,9

i C	B - A ²⁾	C - A ³⁾	C - B ⁴⁾	Schwangerschaften
Diagnose				
53 J.	34 J.	39 J.	5 J.	3 + 0
63 J.	37 J.	47 J.	10 J.	0 + 0
53 J.	37 J.	41 J.	4 J.	1 + 0
61 J.	38 J.	47 J.	9 J.	4 + 1
60 J.	40 J.	46 J.	6 J.	5 + 2
44 J.	34 J.	34 J.	1 J.	1 + 0
60 J.	40 J.	49 J.	9 J.	2 + 1
52 J.	40 J.	40 J.	0,6 J.	2 + 1
61 J.	39 J.	47 J.	8 J.	3 + 0
67 J.	26 J.	51 J.	25 J.	1 + 0
57 J.	39 J.	41 J.	2 J.	1 + 0
62 J.	39 J.	48 J.	9 J.	1 + 0
67 J.	39 J.	55 J.	16 J.	1 + 0
63 J.	42 J.	52 J.	10 J.	2 + 0
58,8	37,4	45,5	8,2	1,9 + 0,4
6,4	4,0	5,8	6,1	1,4 + 0,6

Tabelle 2.

Klinische Daten von 14 Patientinnen mit Carcinoma corporis uteri.

Fußnoten:

- 1) Das Carcinom ist auf das Corpus uteri beschränkt (vgl. DIBBELT & HARTMANN, 1961)
 - 2) Die Tumordinfiltration reicht bds. bis zur Beckenwand (vgl. DIBBELT & HARTMANN, 1961)
 - 3) Keine Operation wegen Herzdekompensation
 - 4) Keine Operation wegen Cerebralsklerose und Herzdekompensation
 - 5) Keine Operation wegen Diabetes mellitus
 - 6) Das Carcinom hat das Myometrium bis höchstens zur Mitte infiltriert (vgl. DIBBELT & HARTMANN, 1961)
 - 7) Das Carcinom ist auf das Endometrium beschränkt (vgl. DIBBELT & HARTMANN, 1961)
 - 8) Im Operationspräparat ist kein Carcinom mehr nachweisbar
 - 9) Einteilung nach der Formel von BROCA (Größe in cm - 100 = Sollgewicht in kg)
Normales Gewicht = bis + 10 %
Leichte Adipositas = + 10-25 %
mittelschwere Adipositas = + 25-50 %
Schwere Adipositas = + über 50 %
 - 10) Alle Blutdruckwerte über 160/90 wurden als Hypertonie angesehen (vgl. REINDELL, 1955)
- VTE = Vaginale Totalexstirpation von Uterus und Adnexen
ATE = Abdominale Totalexstirpation von Uterus und Adnexen
SchA = Vaginale Radikaloperation nach SCHAUTA-AMREICH

Tabelle 2

Pat. Nr.	Histolog. Typ des Ca.	Klin. Stad.	Operation	Op.-histol. Stadium	Gynäkol. Anamnese
1	Adenoca. (zyliindrocell.)	I ¹⁾	VTE (14.11.60.)	Corpusca. Ib ⁶⁾	Ut.myom.
2	Adenoca.	I	VTE (18.11.60.)	Corpusca. Ib ⁶⁾	Ut.myom.
3	Adenoca.	I	ATE (2.6.61.)	Corpusca. Ia ⁷⁾	Ut.myom. Adnexitis
4	Adenoca. (papillär)	I	VTE (25.8.61.)	8) ⊕	-
5	Adenomat.Hy- perpl. mit Mitosen und Kernunruhe	I (?)	VTE (15.8.61.)	Ia ⁷⁾ (?)	1954 Ra- Menolyse wegen Blt- u.gland.- cyst.Hype
6	Adenoca. (papillär)	I	SchA (12.9.62.)	Ca.corp. et endocerv. Ia ⁷⁾	-
7	Adenoca. (papillär)	I	VTE (26.9.62.)	Corpusca. Ia ⁷⁾	-
8	Adenoca.	I	VTE (10.9.62.)	8) ⊕	-
9	Adenoca.	I	Op. abge- lehnt	-	-
10	Adenoca. (Papillär)	I	keine Op. ³⁾	-	-
11	Polyposis mit Adenoca.	I	VTE (27.7.60.)	8) ⊕	-
12	Adenoca.	I	SchA (22.6.61.)	Ca.corp. et.endo- ⁷⁾ cerv. Ia	-
13	Adenoca.	I	keine Op. ⁴⁾	-	-
14	Adenoca.	III ²⁾	keine Op. ⁵⁾	-	Menopaus blutunger

besonderheiten

obesitas ⁹⁾	Diabetes	Hypertonie ¹⁰⁾	Anamn. Erkrankungen v.	
			Leber	Nieren
ne	-	-	-	-
were	-	+	-	-
tel- were	-	+	-	+
ne	-	+	+	-
tel- were	-	+	-	+
ne	-	+	-	-
tel- were	-	-	-	-
were	+	+	-	-
ne	+	+	-	-
chte	-	+	-	-
ne	-	-	-	-
ne	-	+	-	-
chte	+	+	-	-
ne	+	+	-	-

Tabelle 3.

Ausscheidung von Total-17-Ketosteroiden (17-KS), Total-17-Hydroxycorticosteroiden (17-OHCS) und Pregnan-3 α , 20 α -diol (PD) im Urin bei 12 Patientinnen mit Carcinoma corporis uteri vor und nach der Totalexstirpation von Uterus und Adnexen.

Alle Werte sind Mittelwerte von Doppelbestimmungen an 4 - 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Pat. 9 : Operation abgelehnt

Pat. 10: keine Operation wegen Herzdekompensation

Pat. 11 und 12: zur postoperativen Urinsammlung nicht erschienen

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung t

Tabelle 3

	PD ($\bar{x} \pm s$; in mg/24h)			
Pat. Nr.	ante op.	post op.	Differenz der Mittelwerte	
			$\pm \%$	P
1	1,06 $\pm$ 0,13 (5)	1,20 $\pm$ 0,16 (5)	+ 13	-
2	0,33 $\pm$ 0,19 (5)	0,42 $\pm$ 0,22 (5)	+ 27	-
3	0,67 $\pm$ 0,13 (5)	0,41 $\pm$ 0,10 (5)	- 39	< 0,01
4	1,09 $\pm$ 0,11 (5)	0,92 $\pm$ 0,08 (5)	- 16	< 0,01
5	2,18 $\pm$ 0,49 (5)	1,23 $\pm$ 0,14 (5)	- 44	< 0,01
6	1,05 $\pm$ 0,23 (5)	0,93 $\pm$ 0,20 (5)	-12	> 0,40
7	0,96 $\pm$ 0,08 (5)	0,22 $\pm$ 0,08 (5)	- 77	< 0,001
8	1,61 $\pm$ 0,23 (4)	0,97 $\pm$ 0,34 (5)	- 40	< 0,02
9	1,12 $\pm$ 0,20 (5)	-	-	-
10	0,57 $\pm$ 0,05 (5)	-	-	-
11	0,55 $\pm$ 0,11 (4)	-	-	-
12	0,74 $\pm$ 0,15 (5)	-	-	-
$\bar{x}$	0,99	0,79	- 20	> 0,30
s	0,51	0,39	-	-

17 - OHCS ($\bar{x} \pm s$; in mg/24h)

ante op.	post op.	Differenz der Mittelwerte	
		$\pm \%$	P
$\pm 0,85$ (5)	$3,5 \pm 0,76$ (5)	- 30	$< 0,05$
$\pm 0,83$ (5)	$3,5 \pm 1,11$ (5)	- 22	$> 0,10$
$\pm 1,80$ (5)	$8,2 \pm 1,92$ (5)	- 37	$< 0,01$
$\pm 3,53$ (5)	$8,4 \pm 0,56$ (5)	- 39	$< 0,01$
$\pm 1,12$ (4)	$13,9 \pm 1,91$ (5)	+ 3	-
$\pm 0,67$ (5)	$8,6 \pm 1,33$ (5)	+ 13	-
$\pm 1,80$ (5)	$6,7 \pm 1,18$ (5)	- 41	$< 0,001$
$\pm 2,24$ (4)	$12,0 \pm 3,06$ (5)	- 15	$> 0,30$
$\pm 0,85$ (5)	-	-	-
$\pm 0,80$ (5)	-	-	-
$\pm 0,86$ (4)	-	-	-
$\pm 0,52$ (5)	-	-	-
9,2	8,1	- 12	$> 0,50$
4,20	3,65	-	-

17 - KS ($\bar{x} \pm s$; in mg/24h)

ante op.	post op.	Differenz der Mittelwerte	
		$\pm \%$	P
11,4 $\pm$ 1,50 (5)	5,3 $\pm$ 1,30 (5)	- 54	< 0,001
1,6 $\pm$ 0,22 (5)	1,6 $\pm$ 0,42 (5)	$\pm$ 0	-
6,1 $\pm$ 0,82 (5)	2,1 $\pm$ 0,87 (5)	- 66	< 0,001
10,7 $\pm$ 1,40 (5)	6,1 $\pm$ 1,12 (5)	- 43	< 0,001
5,3 $\pm$ 0,46 (4)	8,6 $\pm$ 0,63 (5)	+ 62	-
8,8 $\pm$ 0,58 (5)	8,5 $\pm$ 1,45 (5)	- 3	-
7,8 $\pm$ 1,02 (5)	4,7 $\pm$ 0,28 (5)	- 40	< 0,001
10,4 $\pm$ 1,49 (4)	6,2 $\pm$ 1,06 (5)	- 40	< 0,01
8,1 $\pm$ 1,21 (5)	-	-	
5,0 $\pm$ 0,63 (5)	-	-	
1,8 $\pm$ 0,58 (4)	-	-	
5,4 $\pm$ 1,32 (5)	-	-	
6,9	5,4	- 22	> 0,20
3,25	2,58	-	-

Ausscheidung von Oestron im Urin bei 5 Patientinnen mit Carcinoma corporis uteri vor und nach der Totalexstirpation von Uterus und Adnexen.

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung t

Die Zahlen in () geben die Anzahl der den Mittelwerten zugrundeliegenden 24^h -Urine an.

Tabelle 4

Pat. Nr.	Oestron-Ausscheidung im Urin ($\bar{x} \pm s$; in $\mu\text{g}/24^h$)		Differenz der Mittelwerte (in $\pm \%$)	P
	ante op.	post op.		
1	$0,84 \pm 0,05$ (4)	$0,55 \pm 0,65$ (4)	- 34	$< 0,05$
2	$0,49 \pm 0,07$ (4)	0,46 (1)	- 6	$> 0,70$
3	$0,96 \pm 0,37$ (4)	$0,50 \pm 0,15$ (5)	- 48	$< 0,02$
4	$2,04 \pm 0,28$ (5)	$1,15 \pm 0,12$ (4)	- 44	$< 0,001$
5	$1,90 \pm 0,04$ (3)	$1,43 \pm 0,07$ (5)	- 25	$< 0,001$
$\bar{x}$	1,25	0,82	-34	$< 0,05$
s	0,69	0,44		

Ausscheidung von Oestron, Oestradiol-17 β und Oestriol im Urin bei 3 Patientinnen mit Carcinom corporis uteri vor und nach der Totalexstirpation von Uterus und Adnexen.

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

N = Zahl der den Mittelwerten zugrundeliegenden 24h-Urine

Tabelle 5

Pat. Nr.	Urinsammlung	N
6	ante op.	5
	post op.	5
7	ante op.	5
	post op.	5
8	ante op.	4
	post op.	5

Oestrogenausscheidung im Urin ($\bar{x} \pm s$; in $\mu\text{g}/24^{\text{h}}$)

tron	Oestradiol-17 β	Oestriol	Total-Oestrogene
$\pm 0,69$	$0,7 \pm 0,18$	$0,8 \pm 0,14$	$4,3 \pm 0,96$
$\pm 0,51$	$1,6 \pm 0,79$	$2,8 \pm 0,37$	$7,7 \pm 0,88$
$\pm 0,95$	$0,8 \pm 0,33$	$2,2 \pm 0,95$	$5,8 \pm 1,22$
$\pm 0,45$	$0,7 \pm 0,40$	$2,5 \pm 1,38$	$6,6 \pm 1,13$
$\pm 2,27$	$3,1 \pm 0,82$	$25,1 \pm 2,08$	$38,1 \pm 9,52$
$\pm 0,46$	$0,9 \pm 1,79$	$7,3 \pm 2,26$	$9,8 \pm 1,18$

Tabelle 6:

Ausscheidung von neutralen 17-Ketosteroiden im Urin nach chromatographischer Fraktionierung bei 10 Pat. mit Carcinoma corporis uteri vor und nach der Totalexstirpation

Fußnoten:

Die oberen Zahlen sind praeoperative, die unteren postoperative Werte. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl der zugrundeliegenden 24h-Urine an. Die Werte sind ausgedrückt als mg Dehydroepiandrosteron-Äquivalent/24h.

- 1) Durch 2000 E B-Glucuronidase/ml in 0,5 M Acetatpuffer pH 4,0 in Gegenwart von 0,03 M/1000 ml KH_2PO_4 (als Sulfataseinhibitor) in 16 Std. bei 40° C hydrolysierbare Fraktion.
- 2) Aus der nach Extraktion der Glucuronoside mit HCl auf pH 1,0 eingestellten wässrigen Phase durch 72stündige kontinuierliche Ätherextraktion gewonnene Fraktion.
- 3) Enthält hauptsächlich Androstan-3,17-dion und Aetiocholan-3,17-dion.
- 4) Dehydroepiandrosteron.
- 5) Androsteron.
- 6) Aetiocholan-3 α -ol-17-on.
- 7) 11-Keto- und 11 β -Hydroxy-17-Ketosteroide.
- 8) Heiße Säure-Fraktion; nach Extraktion der Glucuronoside und Sulfate aus der wässrigen Phase durch 15 min. Erhitzen mit 10 % (Vol. + Vol.) konz. HCl auf siedendem Wasserbad hydrolysierbare Fraktion.

Patientin 10 : keine Operation wegen Herzdekompensation

Patientin 11 : zur postoperativen Urinsammlung nicht erschienen

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung t

Table 6

Mat. Nr.	Total- 17- β -S (mg/24h)	Flucuronolone				
		Dione ³⁾		Mone ⁴⁾		mg/24h
		mg/24h	μ	mg/24h	μ	
1	13,9 (1) 5,7 (1)	0,31 0,24	2,2 4,2	1,86 0,76	13,5 13,7	1,72 0,44
2	1,8 (1) 1,6 (1)	0,14 0,09	7,0 5,6	0,25 0,21	13,8 13,7	0,49 0,37
3	5,5 (1) 1,8 (3)	0,34 0,09	6,2 5,0	0,75 0,14	13,6 7,8	0,40 0,15
4	10,0 (2) 0,5 (3)	0,37 0,67	4,7 10,3	1,83 1,10	13,3 16,9	1,18 0,46
5	5,1 (3) 8,8 (3)	0,24 0,09	4,7 1,0	0,89 0,88	17,5 10,0	0,56 2,58
6	8,1 (1) 7,7 (1)	0,49 0,17	6,1 2,2	2,22 0,97	28,1 12,6	1,86 3,24
7	6,5 (1) 4,4 (1)	0,14 0,13	4,2 2,0	2,36 0,90	37,4 20,4	1,22 1,42
8	5,6 (1) 6,0 (1)	0,24 0,19	2,5 2,2	2,85 1,83	29,7 30,5	0,84 0,62
10	5,6 (1)	0,21	2,8	0,67	12,0	0,60
11	2,3 (1)	0,07	3,0	0,20	8,7	0,32
$\bar{x} \pm s$	6,8 $\pm$ 3,36 5,3 $\pm$ 2,59	0,26 $\pm$ 0,12 0,21 $\pm$ 0,19	4,2 $\pm$ 1,93 4,5 $\pm$ 2,84	1,39 $\pm$ 0,86 0,85 $\pm$ 0,53	19,3 $\pm$ 9,31 15,7 $\pm$ 7,12	0,72 $\pm$ 0,1 1,16 $\pm$ 1,
P	> 0,30	> 0,90	> 0,90	> 0,10	> 0,30	> 0,50

11-xy-aa ⁷)		11-xy-aa ⁷)		11-xy-aa ⁷)	
me/24h	me/24h	me/24h	me/24h	me/24h	me/24h
5,01 2,21	57,5 36,5	1,44 0,80	10,4 14,0	0,53 1,23	4,0 21,6
0,65 0,6	16,0 10,1	0,01 0,22	1,0 13,7	0,26 0,14	14,4 8,8
2,32 0,16	16,2 26,0	0,94 0,80	17,1 44,5	0,70 0,26	12,7 14,4
0,16 3,13	50,6 46,2	0,98 0,24	9,8 3,7	0,58 0,90	5,8 13,8
2,02 2,37	35,0 21,9	0,76 2,09	14,9 26,0	0,63 0,60	12,4 6,8
2,10 2,86	25,9 17,4	1,09 0,37	13,5 4,8	0,28 0,07	3,5 0,9
1,57 1,29	24,9 23,2	0,01 0,30	2,7 7,0	0,40 0,16	6,4 8,2
0,22 2,16	13,6 36,3	1,86 0,97	10,4 16,2	0,59 0,21	6,0 0,5
3,27	36, -	0,28	1,6	0,59	10,5
1,04	43,2	0,53	2,1	0,14	6,1
2,93 ± 2,19 1,27 ± 1,05	40,3 ± 11,97 14,0 ± 3,55	0,55 ± 0,55 0,71 ± 0,85	12,1 ± 6,06 10,2 ± 13,52	0,47 ± 0,19 0,47 ± 0,41	8,2 ± 1,91 9,1 ± 6,65
>0,20	>0,10	>0,70	>0,40	∞	>0,50

C. Lebenslauf des Verfassers

Als Sohn des Konstrukteurs Walter R ö c k e und seiner Ehefrau Esther, geborene Lange, wurde ich, Bodo Volkhart R ö c k e , am 26. Januar 1936 in Berlin-Karlshorst geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Berlin-Karlshorst und der Oberschule I in Berlin-Lichtenberg bestand ich am 6. Juni 1955 die Reifeprüfung. Danach besuchte ich die medizinische Fachschule Berlin-Prenzlauer-Berg und legte dortselbst das Staatsexamen als Krankenpfleger im Sommer 1957 ab. Während meiner Tätigkeit als Krankenpfleger bestand ich am 16. September 1957 in West-Berlin die Anerkennungsprüfung für das Reifezeugnis der Oberschule I beim Senator für Volksbildung und immatrikulierte zum Wintersemester 1957/58 für Medizin an der Freien Universität in West-Berlin. Dort studierte ich die ersten 3 Semester und ging danach für weitere 3 Semester nach Heidelberg, wo ich nach dem 5. Fachsemester die ärztliche Vorprüfung bestand. Vom 7. Semester an habe ich an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf studiert und dort am 18. Juli 1963 die ärztliche Prüfung abgelegt.

Vom August 1963 bis zum März 1965 war ich als Medizinalassistent am Allgemeinen Krankenhaus in Celle tätig. Von April bis Juli 1965 habe ich als Medizinalassistent an der Universitäts-Frauenklinik Marburg/Lahn gearbeitet und dort die an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf begonnene Dissertationsarbeit abgeschlossen. Seit August 1965 bin ich Assistenz-Arzt der Pädiatrischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses in Celle.

Ich bin seit dem 25.1.1963 verheiratet und habe 2 Kinder.

Es ist meine Absicht, Facharzt für Kinderheilkunde zu werden.

Meine akademischen Lehrer waren die folgenden Herren Professoren und Dozenten:

In Berlin:	in Heidelberg:	in Düsseldorf:
Schwarz	Hoepke	Derra
von Herrath	Kantner	Elert
Fischer	Altmann	Buchholz
Schütte	Schaefer	Große-Brockhoff
Günther	Kutscher	Meessen
Lassen	Matthes	Schreus
Lautsch	Eichler	Oberdisse
Drawert	Hess	Gillmann
		Klinke
		Bay
		Idelberger
		Custodis

D. D a n k v e r m e r k

Herrn Professor Dr. R. BUCHHOLZ, Direktor der Universitäts-Frauenklinik Marburg/Lahn, sei an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates mein Dank ausgesprochen. Gleichermassen danke ich Herrn Professor Dr. F. ZILLIKEN, Direktor des II. Physiologisch-Chemischen Instituts der Universität Marburg/Lahn für die Übernahme des Correferates.

Frau L. NOCKE danke ich für die Einarbeitung in die Methode zur Bestimmung von Pregnandiol und für wertvolle Ratschläge bei der Durchführung der Experimente. Fräulein Dipl.-Chem. Adelgunde SEUKEN bin ich für Bestimmungen der 17-Ketosteroidfraktionen, Fräulein Brigitte RETZLAFF für Bestimmungen der Oestrogene, und Fräulein Roswitha TÖNJES für Bestimmungen der Total-17-Ketosteroide und der Total-17-Hydroxycorticosteroide sehr zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. W. NOCKE danke ich für die Diskussion der Ergebnisse und seine Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

Schliesslich gebührt mein Dank Fräulein Rosemarie STUERMER für die Niederschrift des Manuskriptes und der Tabellen sowie für die Durchsicht der Korrekturen.

